Boas
1881
Lane Medical Library

Ein Beitrag zur Lehre

von der

paroxysmalen Hämoglobinurie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie,

mit Genehmigung der hohen medicinischen Facultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

nebst den beigefügten Thesen

öffentlich vertheidigt

am 3. August 1881, Vormittags 11 Uhr

von

Isidor Boas

aus Eduardsfelde bei Posen.

Opponenten:

H. Pauschardt, Dr. med.
L. Popke, cand. med.

Halle a. S.,
Plötz'sche Buchdruckerei (R. Nietschmann)
1881.

Seinen theuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

der

Verfasser.

Die Lehre von der paroxysmalen Hämoglobinurie, so eingehend und sorgfältig sie auch in den letzten Jahren besonders von deutschen und italienischen Forschern bearbeitet worden ist, hat uns doch der wichtigen Frage über die feineren Vorgänge und die Genese dieser Krankheit im Grossen und Ganzen wenig näher gebracht. Die Ursache dieser Erscheinung liegt einmal darin, dass die paroxysmale Hämoglobinurie eine — wenigstens in Deutschland — überhaupt selten beobachtete Krankheit ist, dann aber auch wohl darin, dass, da die Kranken sich nur im Winter und auch da nur bei strenger Kälte den Gefahren eines Anfalls auszusetzen brauchen, das Allgemeinbefinden derselben nur in seltenen Fällen so schwer alterirt wird, dass sie im Krankenhause Hilfe zu suchen für nöthig finden. Uebrigens befindet man sich in jedem Falle den Anfällen gegenüber in einer unangenehmen Alternative: das Krankenhaus mit seinen geordneten hygienischen Verhältnissen bietet einem, als das beste Therapeutikum gegen die Anfälle, fast gar keine Gelegenheit, dieselben zu beobachten, während einem andrerseits bei poliklinischer Behandlung die erprobten Requisiten klinischer Beobachtungsmittel zum grossen Theil verloren gehen.

Vor allem kam es bei meinen Versuchen, bei denen ich leider mit denselben Missständen zu kämpfen hatte, darauf an, der Frage nach dem Herde der Krankheit und nach der Ursache der plötzlichen Blutvernichtung innerhalb des Körpers etwas näher zu treten und auf experimentellem Wege zur Lösung dieser hochinteressanten Fragen einen kleinen Beitrag zu liefern.

Das Krankenmaterial, über das ich bei meinen Beobachtungen verfügte, setzt sich zusammen aus einem neuen und zwei älteren von Kobert und Küssner [1]) und Küssner [2]) publicirten Fällen, deren freundliche Zuweisung ich der Güte des Herrn Dr. Küssner hierselbst verdanke.

Von der Krankengeschichte des ersten Falles ist das Wichtigste folgendes:

Der 21-jährige Diener L. N . . . . y stammt aus einer gesunden, in Bezug auf erbliche Krankheiten nicht belasteten Familie. Seine Eltern waren gesund, von seinen sieben Geschwistern starb ein Bruder, angeblich an Schwindsucht. — Von Kinderkrankheiten machte er nur die Masern durch; er entwickelte sich kräftig und blieb in den Pubertätsjahren von Krankheiten völlig verschont. Im 14. Lebensjahre aus der Schule entlassen, ging er nach Berlin, woselbst er eine Stelle als Diener annahm, wo er sich durch kräftiges, blühendes, allen körperlichen Anstrengungen gewachsenes Wesen auszeichnete. Mit dem 17. Jahre in die Unteroffizierschule zu Ettlingen aufgenommen, musste er sich, nachdem er sich noch vorher in Berlin Lues acquirirt hatte (in Halle durch Schmierkur geheilt) während des Mannövers vielfachen Strapazen, besonders aber auch Erkältungen aussetzen. Im zweiten Jahre seiner Anwesenheit in Ettlingen fühlte er sich plötzlich eines Morgens, nachdem er in nassen Kleidern eine ziemlich kühle Novembernacht in einer Scheune zugebracht hatte, beim Aufstehen so unwohl, dass er am Liebsten zu Haus geblieben wäre. Er fröstelte stark und klagte über unbestimmte Schmerzen in der r. Brusthälfte, bezwang sich jedoch und nahm es auf sich, an einem zugigen Orte, bei strömendem Regen wohl $1^1/_2$ Stunden zu stehen. Auf dem Heimwege klapperte er vor Frost mit den Zähnen und bemerkte zu seinem Schrecken beim Uriniren, dass das gelassene Wasser eine blutige schwärzliche Farbe angenommen hatte, ohne dass ihm das Lassen irgend welche Beschwerden gemacht hätte. Dem Frost schloss sich bald Hitze, Durst, Schweiss und allgemeine Mattigkeit an, so dass Patient sich schleunigst beim Stabsarzt zum Revier meldete. Letzterer schien eine Erklärung für das Leiden nicht zu haben, maass demselben auch keine besondere Bedeutung bei, ordnete dem Kranken aber Bettruhe an und befahl ihm Abends Thee zu trinken. — Der unterdess entleerte Urin betrug $1^1/_2$ Liter und behielt die blutige Farbe bei. Auch im Bett fror Patient noch sehr stark, Hände und Füsse waren ihm eiskalt, er musste viel und häufig trinken, er merkte, dass er

---

[1]) Kobert und Küssner. Ein Fall von period. Hömoglobinurie, Berl. klin. Wochenschrift 1878. Nr. 43.

[2]) Küssner, deutsche med. Wochenschrift 1879. Nr. 10. Es sei mir gestattet an dieser Stelle Herrn Dr. Küssner für das freundliche Interesse an der Arbeit und sein liebenswürdiges Entgegenkommen meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

etwas fieberte. Der Appetit war sehr gering, es gesellten sich dazu lebhafte Schmerzen in der Leber und Magengegend, welche jedoch nicht constant auf diese Stellen lokalisirt blieben. Nachdem Patient ca. $1^1/_2$ Stunde ziemlich stark gefröstelt und abermals den gleichen blutigen Urin gelassen hatte, folgte diesen Erscheinungen heftiger Durst und starke Hitze, welche zugleich mit den Schmerzen am Abend gegen 7 Uhr ihren Höhepunkt erreichten, dann aber nachliessen und schliesslich ganz verschwanden. Am andern Morgen war der Urin immer noch hellroth, das Wohlbefinden aber mit Ausnahme einer erheblichen Mattigkeit, wieder zurückgekehrt, so dass es Patient sich zutraute, sofort die militärischen Uebungen wieder aufzunehmen, vom Arzt jedoch behufs Schonung dem Lazareth zu Ettlingen überwiesen wurde. Die Farbe des Urins wurde noch am 2. Tage eine ganz normale. —

Im Ettlinger Lazareth verblieb N. 8 Tage und kehrte von da aus, da sich weitere krankhafte Erscheinungen nicht mehr zeigten zum Dienst zurück. Er blieb in der Folge relativ gesund, man bemerkte jedoch an ihm eine blass-gelbliche Farbe und eine Abnahme des Körpergewichts.

Im Laufe des Winters 77/78 — wöchentlich ungefähr zwei Mal — traten mehrmals ähnliche Anfälle auf, welche jedoch eine gleiche Dauer und Intensität, wie das erste Mal nicht hatten. Da das Leiden Allgemeinstörungen und nachtheilige Folgen für seine Functionen nicht hatte, so maass Patient denselben keine grosse Bedeutung bei, oblag sogar während der Anfälle seinen militärischen Pflichten umsomehr, als ihm von seinen Kameraden der Aufenthalt zu Hause als Verstellung ausgelegt wurde.

Patient bemerkte während dieser Anfälle, dass die Entleerung des blutigen Urins ungefähr 6 Stunden anhielt, während der Schüttelfrost, das Fieber und die nachfolgenden Kopfschmerzen eine kürzere Dauer aufwiesen.

Mit dem Herannahen des Frühjahrs und dem Eintritt milderer Temperaturen wurden die Anfälle immer seltener und hörten mit der constanten Sommerwärme gänzlich auf. In gleichem Verhältniss mit dem Sistieren der Anfälle besserte sich auch das Allgemeinbefinden des Kranken: die Gesichtsfarbe wurde wieder frisch, er fühlte sich so kräftig wie vor dem und ersetzte das im Winter eingebüsste Körpergewicht vollkommen.

Im Spätsommer musste N. das Mannöver mitmachen und, da während des Letzteren eine warme Witterung vorherrschte, so konnte er sich ohne Nachtheil den Anstrengungen desselben unterziehen. Er glaubte sich deshalb schon völlig von seiner Krankheit befreit, als er im November desselben Jahres das alte Leiden von Neuem beginnen sah. Es traten wiederum — wöchentlich oft zwei bis dreimal — dieselben Anfälle und unter den oben geschilderten Erscheinungen auf, so dass Patient in kurzer Zeit sein gesundes blühendes Aussehen gegen ein gelblich-blasses Colorit eintauschte. Trotzdem that Patient bis April 1879 ununterbrochen seinen Dienst, bis ihn seine Vorgesetzten, denen sein schlechtes Aussehen auffiel, vom Dienst dispensirten und ihn für invalid erklärten. Da auch eine im Garnisonlazareth vorgenommene Abhärtungskur vermittelst kalter Abreibungen eine Heilung

nicht herbeiführten, begab sich Patient nach seiner Heimath und nahm dort einen leichten Dienst an.

Bei guter Pflege und geringer Arbeit erholte sich Patient während der Sommermonate sehr schnell und hatte von keinem Anfall mehr zu leiden — bis zum Winter, wo während eines ganz kurzen Aufenthaltes in kalter Luft den Patienten wieder ein Anfall überraschte. — Während dieses Winters hatte Patient vielfach Gelegenheit die Art und Weise und die Erscheinungen der Anfälle zu beobachten.

Er bemerkte, dass es vollständig gleichgültig blieb, ob er warm oder leicht angezogen war, zu Fuss ging oder fuhr, jedesmal stellten sich bei kalter Witterung ungefähr bei — 5° das Blutharnen und die mit Letzterm verknüpften Erscheinungen ein. Manchmal bemerkte Patient schon beim Heraustreten ins Freie ein Auftreten von Schmerzen in der Lebergegend: er wusste, dass ein Anfall im Anzuge war. Es rieth ihm in Folge dessen der dortige Arzt kalte Luft und Beschäftigung im Freien möglichst zu meiden, und da er sich diesem Rathe fügte, sich viel im warmen Zimmer aufhielt, besserte sich sein Befinden und die Anfälle zeigten sich von der Zeit ab nicht mehr.

Im Sommer 1880 bekam Patient während einer Fahrt durch das kühle Selkethal, ferner beim Umpacken von Flaschen in einem feuchtkalten Keller einen Anfall von Blutharnen; ja jegliches Hantiren in kaltem Wasser genügten schon, einen typischen Paroxysmus hervorzurufen. Eine Folge der häufigen, diesmal auch im Sommer wiederkehrenden Anfälle war die, dass die Kräfte des Patienten während des letzteren sich nicht in dem Grade stärkten, als es sonst der Fall gewesen war und, dass im darauf folgenden Herbst und im Winter 1880 sein Befinden ein ausserordentlich schlechtes war und die Anfälle von Blutharnen ihn bei jedem kleinen Gang ins Freie überraschten. Er sah sich daher genöthigt, seinen Dienst aufzugeben und Herrn Geheimrath Weber in Halle zu consultiren. Dem Rathe desselben gemäss entschloss er sich, da eine stete Verschlimmerung und eine beträchtliche Abnahme des Körpergewichts von 144 auf 131 Pfd. erfolgt war, sich im Februar 1881 in die hiesige medic. Klinik aufnehmen zu lassen.

Stat. praes. (12. II. 81).

Patient, welcher bei einer Temperatur von — 6° die Eisenbahnfahrt von Ballenstedt nach Halle unternommen hatte, erscheint um 11 Uhr Vorm. in der Klinik um sich aufnehmen zu lassen. — Derselbe ist ein sehr intelligenter, etwas blass aussehender junger Mensch mit einer für sein Alter ziemlich kräftigen Constitution. Die Muskulatur ist gut entwickelt der panniculus adiposus überall in ausreichendem Maasse vorhanden. Die Körpertemperatur erscheint dem Gefühl nach nicht erhöht. Die Haut ist zart, gelblich verfärbt und kalt, etwas cutis anserina. Das Gesicht zeigt gleichfalls einen gelblichen Schimmer der Hautfarbe, im Uebrigen ist dasselbe voll, an den Wangen und Ohren, sowie an den Lippen eine mässige Cyanose wahrnehmbar. Die Scleren sind etwas icterisch, die Conjunctiven blass, die Pupillen normal reagirend. Die Zunge wird gerade herausgestreckt, ist nicht belegt, Hals kurz und gedrungen, fettreich, ohne sichtbare Undulation.

Der vorzüglich gewölbte Thorax ist in allen seinen Dimensionen normal und kräftig entwickelt, von derbem panniculus überkleidet. Die Rippen resp. Rippenzwischenräume, sind nirgends sichtbar und auch der Spitzenstoss ist durch Adspection nicht wahrnehmbar. Die Respirationsfrequenz ist nicht erhöht, die Athmung selbst costoabdominal, unbehindert, der Thorax wird bei der Respiration in allen seinen Theilen gleichmässig gehoben.

Die physikalische Untersuchung des Thorax zeigt sowohl percussorisch wie auskultatorisch überall völlig normale Verhältnisse. Die Herzdämpfung beginnt an der 4. Rippe in der Parasternallinie, am oberen Rand der 5. Rippe in der Mammillarlinie und zeigt eine völlig normale Ausbreitung. Die Herztöne sind rein, der Herzschlag regelmässig und kräftig.

Das Abdomen manifestiert eine dem Alter des Patienten entsprechende Wölbung, die Hautdecken sind elastisch, fettreich. Die Leberdämpfung beginnt in der Parasternallinie am oberen Rand der 6. Rippe, in der Sternallinie am 7. Rippenknorpel in der vorderen Axillarlinie an der 8. Rippe und reicht bis zum Rippenbogen; dicht unterhalb des proc. ensif. endigt der kleine Leberlappen, dessen scharfen unteren Rand man deutlich abtasten kann; auf Druck ist die Leber nicht empfindlich. Die Milzdämpfung beginnt an der vorderen C. Axillarlinie und ist nicht vergrössert. Ebenso wenig wie die Leber sind Milz und Nieren druckempfindlich.

Die Extremitäten des Patienten sind eiskalt, die Hände namentlich blauroth mit vermindertem Gefühl, die Nägel cyanotisch, die Fingerspitzen abgestorben.

Seine Anfälle beschreibt Patient folgendermassen: Sobald er im Winter bei irgend erheblichem Kältegrad, auch warm bekleidet, sich $^1/_2$—1 Std. im Freien bewegt, stellt sich unter Frösteln und Unbehagen, Mattigkeit, Aufstossen und Uebelkeit, Absterben der Hände und Füsse, Urindrang, die Entleerung eines dunkelrothen Urins ein, welche etwa 6 Stunden andauert.

Schon 2 Stunden nach Eintritt der ersten blutigen Färbung stellten sich Beklommenheit und kolikartige Schmerzen in der Lebergegend ein, welche so heftig waren, dass er es kaum auszuhalten vermag und sich von einer zur andern Seite werfen muss, ohne Ruhe zu finden. Dabei werden Hände, Füsse und Ohren blau, eiskalt, das Gesicht gelblich, erdfahl, der Frost erheblich. Es fehlt jeglicher Appetit, Patient empfindet grosse Uebelkeit, ohne dass es ihm trotz vielfacher dahin zielender Manipulationen gelingt, Brechen herbeizuführen. Nach vielleicht zweistündiger Dauer der Schmerzen, tritt allmählig Erleichterung und unter starker Schweissabsonderung, lebhaftem Durstgefühl, schliesslich nach 4 Std. Erblassung des Urins und allgemeines Wohlbehagen ein.

Patient hat wegen der Schmerzen grosse Angst vor dem Eintritt der Anfälle und hielt sich deshalb die letzten 6 Wochen vor Eintritt in die Klinik beständig zu Hause. — In der Nieren- und Blasengegend hat Patient nie Schmerzen empfunden.

Pat. vermag sofort bei der Aufnahme eine kleine Quantität blutigrothen Urins zu lassen, während dessen sich lebhaftes Frösteln einstellt. Durch die mikr. Untersuchung lässt sich kein einziges rothes Blutkörperchen im Urin nachweisen, wohl aber viele krümlige rothgefärbte Massen mit zahlreichen glänzenden Körnchen und Harnsäurekrystallen. Das spec. Gewicht des Urins beträgt 1020, Reaction sauer. — Ein Tropfen Blut aus dem Finger des Kranken auf das Objectglas gebracht zeigt die normale Menge rother und weisser Blutkörperchen; doch zeigen die ersteren bemerkenswerthe Eigenthümlichkeiten: sie offenbaren die lebhaftesten, eigenthümlichsten Gestaltsveränderungen und lassen die normale Geldrollenanordnung vollständig vermissen. Bald ziehen sie sich spindelförmig aus und kleben mit den Spitzen aneinander bald bilden sie zackige und ovale Formen und schliessen sich in grösserer Zahl zu klebrigen Klumpen aneinander. Im Uebrigen erscheinen sie im Allgemeinen aufgeblähter als die beim normalen Menschen beobachteten. — Die chem. Untersuchung des Urins zeigt mittels der Hellerschen Blutprobe die Anwesenheit von Blutbestandtheilen in demselben.

Pat. muss sich während des Anfalls wegen starken Fröstelns zu Bett legen und zeigt schon nach zwei Stunden bei einem Puls von etwa 70 in der Minute eine Temperatur von 39 °. Das Blutharnen dauert etwa bis gegen 4 Uhr, also ungefähr 5 Stunden, worauf der Urin wieder eine hellere aber immer noch gelbrothe Farbe annimmt.

Dabei bestehen leichte Schmerzen in der Gegend des kleinen Leberlappens, ohne dass sich eine Vergrösserung der Leber erkennen lässt. Auch diese Beschwerden lassen nach 2 Stunden nach, es tritt Wohlbefinden ein, so dass sich Pat. ausser Bett zu halten vermag und verstärkten Appetit bekommt. —

Werfen wir einen Rückblick auf die Erscheinungen der Anfälle, wie sie uns die Krankengeschichte lehrt, so werden wir uns leicht überzeugen, dass sie nach jeder Richtung hin dem typischen Bilde entsprechen, wie es in England zuerst

von Wickham, Legg [1]) unter dem Namen „paroxysmale Hämaturie", in Deutschland zuerst von Lichtheim [2]) unter der Bezeichnung „Periodische Hämoglobinurie" aufgestellt worden ist. [3]) Es ist die Analogie dieses Falles mit dem von jenen Autoren beschriebenen um so augenfälliger, als das Bild der einzelnen Paroxysmen so ausserordentlich wohl charakterisirt ist, dass man in jedem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie gleichsam das Spiegelbild der bisher beobachteten erkennen kann. Um so wunderbarer, dass theils von ausländischen theils von inländischen Beobachtern Fälle mitgetheilt worden sind, bei denen eine grosse Reihe der charakteristischsten Symptome fehlen. Unter Anderen hat Botkin in Petersburg einen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie beschrieben, bei dem in dem Anfallsurin rothe Blutkörperchen nie fehlten, während schon Greenhow constatirte, dass bei der paroxysmalen, oder wie er sie nannte, intermittirenden Hämoglobinurie rothe Blutkörperchen überhaupt fehlen, oder nur in ganz minimalen Mengen angetroffen werden. Ebensowenig wie dieser Botkin'sche lässt sich der von Ilgner [4]) mitgetheilte Fall mit den von Lichtheim u. A. beschriebenen in Parallele bringen: bei diesem fehlt schon die in den übrigen Fällen nie vermisste Gelegenheitsursache für den Paroxysmus d. h. die mehr oder weniger starke Durchkühlung.

Nichtsdestoweniger giebt es selbst bei den typischen Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie innerhalb der ein-

---

[1]) Wickham Legg, On paroxysmal haematuria st. Bartholemew's Hospital Rep. X. p. 71.

[2]) Lichtheim, Ueber period. Hämoglobinurie, Volkmann's Samnilung klin. Vorträge Nr. 134.

[3]) Die von Küssner vorgeschlagene Bezeichnung paroxysmale Hämoglobinurie trifft wohl von Beiden das Richtigste; Murri bezeichnet die Krankheit ganz passend als Hämoglobinuria da freddo, Mesnet (Archives générales de médecine Mai 1881) als hemoglobinurie a frigore, ich möchte — kurz und prägnant — die Bezeichnung psychrogene Hämoglobinurie in Vorschlag bringen.

[4]) Ilgner, Beitrag zur Lehre von der period. Hämoglobinurie, Diss. inaug. Jena.

zelnen Phasen der Anfälle mehr oder weniger bedeutungsvolle Variationen, die zum Theil auf individuelle Schwankungen, zum Theil auch auf das Alter der Patienten und auf die Intensität der Krankheit zurückgeführt werden dürften.

Was zunächst das Initialstadium der Anfälle betrifft, so stimmen die einzelnen Autoren in ihren Schilderungen desselben fast vollständig überein:

Als einen der frühesten und wie ich glauben möchte constantesten Vorläufer des jedesmaligen Anfalls habe ich bei meinen Beobachtungen stets Gähnen gefunden. Die Patienten müssen unwillkürlich und ohne sonstige Veranlassung gähnen; ja es hat dieses Symptom bei einem der von mir beobachteten Patienten im Verlaufe der vielen Anfälle die er durchzumachen hatte, gleichsam etwas Pathognomonisches bekommen. — Bald darauf stellt sich ein eigenthümliches Ziehen in den Gliedern ein, zu dem sich bald eine gewisse Uebelkeit und Kopfschmerz, ja in besonders intensiven Fällen Erbrechen, Kühlwerden der Extremitäten der Nasenspitzen und Ohrläppchen hinzugesellen können. Fordert man in diesem Stadium des Anfalls den Patienten auf, zu uriniren, so wird man in der Regel weder spectroskopisch noch chemisch an demselben etwas Abnormes finden, während eine mikr. Untersuchung des Harns meist schon die ersten Spuren des Blutkörperchenzerfalls deutlich erkennen lässt. (s. u.)

Kann der Kranke sich in dieser ersten Phase des Anfalls dem schädlichen Einfluss der Kälte entziehen, so kann es bei diesen subjectiven Zeichen sein Bewenden haben (abortiver Paroxysmus, Lichtheim): kann er es nicht, so ist die unausbleibliche Folge ein kürzer oder länger dauernder Schüttelfrost, oder unter günstigen Umständen auch ein blosses Frösteln mit folgendem Hitz- und Schweissstadium. Doch zeigt die in mehreren Punkten von den übrigen Fällen abweichende Beobachtung Rosenbach's [1]) dass sowohl das Frösteln als auch das Schweissstadium in sonst wohlausgebildeten Fällen

[1]) Rosenbach, O., Beitrag zur Lehre von der period. Hämoglobinurie. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 10.

unter Umständen fehlen können. Eine Erhöhung der Temperatur während des Anfalls hat indess auch R. constatiren können.

Von keinem der bisherigen Beobachter ist die Frage aufgeworfen: Wie kommen diese eigenthümlichen Prodromalerscheinungen zu Stande, in welcher Beziehung stehen sie zu der eigentlichen Krankheit?

Sie erscheint mir wichtig genug, um einige Augenblicke dabei zu verweilen.

Die Aehnlichkeit der Initialerscheinungen mit denen bei Intermittens hat die englischen Autoren bestimmt, die paroxysmale Hämoglobinurie mit Malaria in Verbindung zu bringen. Doch leuchtet es ein, dass hier nur eine oberflächliche Analogie vorliegen kann, da ja die typischen Fiebercuven, die constante Milzschwellung, endlich das ätiologische Moment in den beschriebenen Fällen nirgends constatirt werden konnten; auch die Wirkungslosigkeit des Chinins spricht dagegen. — Ueberhaupt können wir einen die Anfälle hervorrufenden Infectionsstoff, wie gleichfalls einige wollen mit Gewissheit ausschliessen, wir müssten denn zu der bedenklichen Hypothese greifen, dass es sich um ein Infectionsagens handelt, dass nur unter dem Einfluss grosser Kälte zur Wirksamkeit gelangt, unter dem Einfluss normaler Temperatur dagegen seine blutvernichtenden Eigenschaften einbüsst.

Wahrscheinlicher dünkt es mir, dass es sich bei diesen Prodromalerscheinungen eigentlich nicht um das erste Stadium des Paroxysmus handelt, sondern zeitlich schon um einen Folgezustand gewisser sich im Organismus abspielender Vorgänge, die wir später betrachten wollen. Mit anderen Worten: die Vorläufer des Anfalls sind nicht identisch mit dem Beginn desselben, sie sind nur das erste Symptom des Paroxysmus.

Es kommen nämlich Fälle vor, bei denen wir es nur mit jenen primären Erscheinungen des Blutkörperchenzerfalls zu thun haben, wo dieselben aber so gering sind, dass der Körper nicht bis zu einem solchen Grade alterirt wird, dass er mit jenen Prodromalerscheinungen darauf antwortet. Es

kommt z. B. sowohl bei milden Kältegraden oder auch bei experimenteller Abkühlung der Haut (s. u.) vor, dass weder subjectiv noch objectiv an dem Kranken irgend eine Veränderung gefunden wird — ausser bei der mikr. Untersuchung des Urins, bei der man bald mehr bald weniger Zerfallsproducte von Blutkörperchen findet, ganz wie man sie in ausgebildetem Anfallsurin sieht, Hämoglobincylinder, mit Körnchen besetzte hyaline und Epithelcylinder kurz — mikroskopisch wenigstens — alle Attribute eines wohlausgebildeten Paroxysmus.

Weshalb kommt es in diesen Fällen nicht auch zu — wenn auch schwächeren — Allgemeinerscheinungen, warum gehen diese Vorgänge so gänzlich symptomlos an dem Kranken vorüber? Wir müssen dieser Frage ein wenig Aufmerksamkeit schenken.

Schon Ponfick [1]) zeigte in seinen grundlegenden Untersuchungen über Transfusion, dass die Anwesenheit einer dem Plasma völlig fremden Substanz im Blute nothwendig zu mannigfachen Störungen führen müsse, wenn dieselbe durch den Secretionsapparat nicht vollständig oder nahezu vollständig ausgeschieden würde. Doch kommt dabei wesentlich die Menge der fremdartigen Produkte in Betracht: während z. B. nach Ponfick eine geringe Anwesenheit lackfarbigen Blutes im Organismus für die Gewebe vollständig indifferent ist und in dem Stoffwechsel verarbeitet wird, ohne auch nur in seinen Schlacken irgend welche Spur zu hinterlassen, ist die Ueberladung des Blutes mit demselben eine die Integrität des Individuums im höchsten Grade gefährdende Erscheinung. Die Hauptaufgabe der Regulirung dieser Störung fällt offenbar zum grössten Theil der Niere zu. Davon, ob die Niere im Stande sein wird, die in den Harnkanälchen angehäufte Masse von Blutderivaten in einer die Lebensfunctionen des Organismus nicht alterirenden Zeit auszuscheiden, davon wird es abhängen, ob das Individuum leben bleibt oder — zu Grunde geht, und zwar zu Grunde geht

[1]) Ponfick, Experiment. Beiträge zur Lehre von der Transfusion Virchow's Arch. Bd. 62.

an einer „secretorischen Insufficienz der Niere“ an Anurie oder dem Folgezustand derselben, an acuter Urämie.

Es wird diese Ansicht ausserordentlich gestützt durch die mikroskopische Untersuchung der Nieren bei Thieren, bei denen eine — schon nicht mehr indifferente — Menge Blut transfundirt worden war. Ponfick[1]) fand nämlich sowohl in tödtlichen, wie in leichteren durch absichtliche Tödtung unterbrochenen Fällen „beide Nieren stark geschwollen, aber keineswegs immer sehr blutreich; im Gegentheil ihr Gewebe erscheint häufig, zumal an der Rinde auffallend blass, von schmutzig grau-brauner Färbung. Die Kapsel löst sich leicht; auf der prall gespannten, ganz platten Oberfläche sieht man in die eigenthümlich bräunliche Grundmasse eingestreut zahlreiche scharf markirte Streifen und Flecken von roth-braunem bis dunkel kaffeebraunem Colorit. Was die Markkegel anlangt, so sind sie gross und in der peripserischen Hälfte sehr blutreich: bei genauerem Zusehen unterscheidet man, wie braune und rothe, radiär gegen die Papille hinziehenden Streifen in grosser Regelmässigkeit mit einander abwechseln. In den schwersten Fällen kann das braune Motiv so in dem Bilde überwiegen, dass die zwischengeschobenen röthlichen Linien nur mit Mühe erkennbar werden. Bei Druck auf die Papillen entleert sich eine bald schwarzbraune, bald hellere Flüssigkeit, in welcher deutlich kleinste, körperliche Beimengungen suspendirt sind. Die mikroskopischen Untersuchung lehrt, dass all' die braunen Flecken und Streifen, die radiär verlaufenden Linien in der Marksubstanz durch die Anwesenheit solider Pröpfe im Lumen gewundener wie gerader Harnkanälchen bedingt sind. Wird durch solche solide Pröpfe ein Theil der Drüse verlegt, so muss es, sobald dieselben nicht fortgeschwemmt werden zur Anurie oder wenigstens zur Oligurie und secundär zu mehr weniger ausgesprochenen Urämie kommen.“

---

[1]) l. c.

Es sind nun, wie ich glaube, diese Vorgänge den Erscheinungen, wie sie die Anfälle bei der paroxysmalen Hämoglobinurie zeigen, nach jeder Richtung hin analog. Die verminderte Urinmenge — wenigstens im Beginn des Anfalls — die Kopfschmerzen, die Uebelkeit, Mattigkeit, ja bei besonders schweren Anfällen Erbrechen und eklamptische Zustände lassen die Ansicht gerechtfertigt erscheinen, dass es sich auch bei den Prodromen der paroxysmalen Hämoglobinurie um das Endresultat einer zeitweilig verlegten oder sistirten Nierensecretion handelt. Ja es zeigt sich bei genauerem Zusehen während der Anfälle ein vollständig proportionales Verhältniss zwischen jener aufgehobenen Nierenfunction und der Intensität der Allgemeinerscheinungen. Mit der Ueberwindung der Hindernisse und dem reichlichen Abfliessen der Urinmenge schwinden die Intoxicationssymptome immer mehr: es tritt subjective Euphorie ein. — Jene mechanische Behinderung der normalen Nierenfunctionen ist jedoch, wie es scheint, nicht die einzige Ursache der urämischen Erscheinungen. Es kommt noch hinzu, dass nach Ponfick das Hämoglobin, wie überhaupt die Eiweisskörper, wahrscheinlich in einem antagonistischen Verhältniss zur Ausscheidung der festen Harnbestandtheile steht, dass also bei starker Hämoglobinausscheidung und trotz derselben das spec. Gewicht des Harns ein ungewöhnlich niedriges ist. Auch hierdurch wird eine Ueberladung des Blutes mit Excretionsstoffen bedingt, die natürlich nur noch eine Steigerung der Allgemeinerscheinungen hervorrufen müssen.

Ob auch die Fiebersymptome, die fast regelmässig Begleiterscheinungen der urämischen Symptome sind, mit dieser Retention regressiver Stoffe zusammenhängen, das möchte ich nicht zu entscheiden wagen, obwohl ja auch bei acuter Urämie mehr oder weniger starke Temperaturexacerbationen vorkommen. Dass aber diese Fiebersymptome, namentlich der Frost, nicht in directer Kälteeinwirkung, wie man glauben könnte, ihren Grund haben, geht schon aus der Thatsache hervor, dass sich auch bei der mit Kranken vor-

genommenen Lammbluttransfusion constant Schüttelfrost findet, so dass man vielleicht im Anschluss an die Traubesche Fiebertheorie an einer Reizung der Vasomotoren durch das ausgeschiedene Hämoglobin denken könnte.

Noch mehr an Sicherheit würde diese Erklärung der prodromalen Erscheinungen gewinnen, wenn sie ähnlich, wie es Ponfick gelang, durch Sectionsresultate gestützt werden könnte. Es ist dies aber um so weniger möglich, als weder die einzelnen Anfälle, selbst die stärksten, zum exitus führen, noch auch sich öfter wiederholende Paroxysmen einen erheblich dagenerierenden Einfluss auf die Constitution der Patienten zu haben pflegen: ausser einer bald mehr, bald weniger ausgesprochenen Anämie in der Periode der Anfälle sind bemerkenswerthe Schädigungen der Functionen nicht erkennbar.

Dass übrigens die morphot Elemente, die sich während des Anfalls im Urin zeigen, in der That aus der Niere, und nicht, wie einige wollten, aus der Blase stammen, ist von deutschen Forschern, Lichtheim, Küssner u. A. mit überzeugender Beweiskraft dargethan. Die vielen opaken, mehr oder weniger cylindrisch oder prismatisch gestellten Hämoglobinpfröpfe lassen in der That schon bei oberflächlichem Anblick kleinen Zweifel darüber, dass man es in ihnen mit einem Abguss aus den Harnkanälchen zu thun hat.

Dem Gesagten zufolge können wir die Behauptung aufstellen:

1) Dass bei jedem Paroxysmus den Allgemeinerscheinungen die Zerstörung der rothen Blutkörperchen voraufgeht.

2) Dass nicht die Producte der Zerstörung als solche, wohl aber einmal die mechanische Behinderung der Nierensecretion, sodann die verminderte Ausscheidung regressiver Stoffe in Folge der Hämoglobinansammlung intoxicativ auf die Gewebe einwirken und so jene Prodromalerscheinungen hervorrufen.

Beobachten wir die weiteren Erscheinungen des Anfalls, so handelt es sich nach der Remission der Prodromalsymptome, abgesehen von der abnormen Beschaffenheit des Urins, gewöhnlich nur noch um Klagen über Abgeschlagenheit, Mangel an Appetit und nur in seltenen Fällen über bestimmt lokalisirte Schmerzen. Es macht in dieser Beziehung der oben beschriebene Fall eine bemerkenswerthe Ausnahme. Hier bilden die Hauptbeschwerden des Kranken die ausserordentlich heftigen, kolikartigen Schmerzen in der Lebergegend, die oft eine Dauer von 1 bis 2 Stunden erreichen und meist der Grund waren, warum er die Anfälle so ausserordentlich fürchtet. Die Ursache dieser Erscheinung ist uns vollkommen dunkel und lässt nur mehr oder weniger wahrscheinliche Hypothesen zu. Keineswegs weist aber — um es schon hier zu erwähnen — dieses Symptom auf eine Erkrankung der blutbildenden Organe hin; es muss dagegen geltend gemacht werden, dass jene Schmerzhaftigkeit fast immer nur im Anfall beobachtet worden ist[1]), ferner, dass von keinem Beobachter eine Vergrösserung oder Verkleinerung der Leber gefunden worden ist, endlich, dass irgend welche Störungen, die auf eine Erkrankung der blutbildenden Organe hindeuten, völlig fehlen.

Als Terminalerscheinung des jedesmaligen Paroxysmus ist fast übereinstimmend von allen Autoren ein mässiger icterischer Anflug beobachtet worden. — Wie man sich denselben erklären soll, ist ebenfalls nicht leicht zu entscheiden. — Zunächst steht soviel fest, dass auch der Icterus eine Folge der stattgehabten Blutdissolution ist, indem eine Umwandlung des Hämoglobin in Bilirubin stattfindet. Die Frage ist nur: Warum wird nicht alles Hämoglobin mit dem Harn ausgeschieden. Eine sichere Antwort dafür ist bis jetzt unmöglich, doch ist es wahrscheinlich, dass der circulirende Blutstrom einen Theil der Zerfallsproducte mit sich reisst,

---

[1]) Doch hat Lichtheim in seinem 3. Fall Schmerzhaftigkeit der Leber (nur) in der Intervallszeit gefunden. cf. Lichtheim, Ueber period. Hämoglobinurise, Volkmann's Sammlung klin. Vorträge Nr. 134.

die dann in den Geweben liegen bleibend die Umwandlung in Gallenfarbstoff erfahren. Da dieser Icterus nur nach besonders heftigen Anfällen in Erscheinung tritt, so ist es auch denkbar, dass die Ablagerung in den Geweben deshalb erfolgt, weil die Nieren die Ausscheidung alles Hämoglobins nicht bewältigen können; vielleicht spielen beide Ursachen eine Rolle bei der Entstehung des Icterus. Bemerkenswerth ist übrigens, dass der Anfallsurin sowohl wie auch der postparoxysmale Urin nie eine deutliche, in einigen Fällen eine zweifelhafte Reaction auf Gallenfarbstoff (Gmelinsche Probe) zeigten.

Das weitaus grösste Interesse und die meiste Bedeutung für unsere Krankheit beanspruchen offenbar das Verhalten des Blutes und des Urins im Anfall.

Auch nach dieser Richtung hin zeigen sich in den Angaben der Autoren wichtige Differenzpuncte.

Was zunächst den Urin betrifft, so zeigt die Farbe desselben schon in dem Prodromalstadium gegenüber dem anfallsfreien Urin bemerkenswerthe Unterschiede. Bei einem meiner Pat. zeigte der Intervallsurin stets eine Farbe, die der Farbenscala Vogel III oder sogar II entsprach. Im Vergleich mit diesem zeigte der Paroxysmal-Urin schon im Beginn des Anfalls eine Farbe die mit Vogel V zusammenfiel, obwohl sich in demselben spectroskopisch noch kein deutlicher Hämoglobinstreifen nachweisen liess, wogegen — wie bereits erwähnt — die mikrosk. Untersuchung dieses „prodromalen" Urins nie im Stich liess. — Im weiteren Verlaufe des Anfalls nimmt dann der Urin eine blutige oder braunrothe, braune oder in besonders hochgradigen Anfällen sogar tintenschwarze Färbung an. Immer aber ist der Harn in verdünnter Lösung vollkommen klar und durchsichtig zum Unterschied von Hämaturie wo bei nur einigermassen erheblicher Beimischung von rothen Blk. der Harn trübe und undurchsichtig ist, wie das normale Blut selbst [1]). Beim Erhitzen erfährt bekanntlich

[1]) Rosenbach (l. c.) hat übrigens in seinem Falle bei vollständigem Mangel an rothen Blutkörperchen eigenthümlicher Wesie doch Undurchsichkeit der verdünnten Harnlösung constatiert.

das Hämoglobin eine Zersetzung in einen coagulierenden (noch nicht näher bekannten) Albuminstoff und in Methämoplobin und Hämatin. Der Eiweisskörper wird aber nicht in Flocken ausgefällt, die sich wie coaguliertes Serumeiweiss mehr oder weniger rasch zusammenballen und zu Boden sinken, sondern es entsteht ein zusammenhängendes braunes Gerinnsel, das aber nicht in allen Fällen, wie Lichtheim u. A. behaupten, auf der Oberfläche schwimmen, sondern sehr häufig auch gleich nach der Bildung zu Boden sinken kann.

Nicht in allen Fällen rührt die abnorme Färbung des Urins von Hämoglobin her, ja es giebt sogar, wie der letzte von Ehrlich[1]) mitgetheilte Fall zeigt, auch eine paroxysmale Methämoglobinurie. Auch Rosenbach[2]) hat bei der spectroskopischen Untersuchung des Anfallurins wiederholt den Methämoglobinstreifen gefunden, jedoch nur bei älterem Urin. Bei meinem ersten Kranken zeigte sich bei dem während eines Paroxysmus untersuchten Urin neben den bekannten Absorptionsstreifen im Gelb und Grün (D und E) deutlich ein schmaler Streifen zwischen C und D — also gleichfalls Methämoglobin. Wenn es sich um zersetzten Urin handelte, fand ich häufig jenen Streifen in Roth.

Die Reaction des Urins ist ausser in Fällen, wo es sich um zersetztes Material handelt, fast in allen Fällen stark sauer gefunden worden, ja es hielt sich der Urin in meinen Beobachtungen selbst Tage lang sauer. Dagegen fand Rosenbach bei seinen Untersuchungen die Reaction des Harn stets alkalisch. Ob die Ursache dieser Alkalescenz in einem Mangel der Säure bildenden Elemente des Harns oder in dem zu grossen Eiweissüberschuss, durch den die Säure vollständig mentralisirt wurde, oder vielleicht, wie Ponfik[3]) der das Gleiche fand, meint, in Beiden zugleich beruht, muss vor der Hand dahingestellt bleiben.

Das spec. Gewicht des Anfallurins ist fast überein-

[1]) Vgl. Deutsche med. Wochenschrift 1881. Nr. 16.
[2]) l. c.
[3]) Ponfick l. c.

stimmend sehr niedrig gefunden worden, im Mittel ungefähr 1012, während unter normalen Verhältnissen und in der ersten Phase des Anfalls das spec Gewicht häufig bis auf 1027—1030 gesteigert erscheint.

Ueber die Ursache dieser Gewichtsabnahme trotz der erheblichen Zunahme an festen Bestandtheilen finden sich bei den meisten Autoren keine Angaben, nur Ponfick [1]) erwähnt diese auffällige Erscheinung.

Schon bei Injectionen von künstlichem Serum, die er an Hunden anstellte, fand er ein auffälliges Sinken des spec. Gewichts des Harns. Während nämlich das spec. Gewicht des Morgenharns bei den Versuchsthieren zwischen 1045 — 1060, das des Tagharns zwischen 1030 - 1040 zu schwanken pflegte, sank sein Gewicht nach der Einspritzung auf 1010 — 1025 herab, um erst im Laufe des zweiten Tages seine frühere Höhe zu erreichen. Die Ursache dieser Anomalie sucht Ponfick ebenso wie die Alkalescenz des Harns in jener, wie er meint, antagonistischen Verminderung der festen Harnbestandtheile gegenüber der Eiweisszunahme. Dieselbe Verminderung des spec. Gewichts fand Ponfick auch nach Transfusion ungleichartigen Blutes bei Hunden, hier sank das spec. Gewicht von 1040 — 1050 auf 1003 — 1006, höchstens erreichte es die Ziffer von 1010.

Dass es sich auch bei den Anfällen von paroxysmaler Hämoglobinurie um eine solche Unterdrückung der Ausscheidung fester Harnbestandtheile handelt, ist nach dieser Angabe sehr wahrscheinlich, indess ist wie gesagt eine genaue analytische Untersuchung über die Verminderung des Harnstoffes, der Harnsäure etc. bisher noch nicht angestellt. —

Das grösste Interesse für die Lösung der Frage nach dem Herd und der letzten Ursache der Krankheit bietet entschieden die Untersuchung des Blutes während des Anfalls.

Es war natürlich, dass schon die ersten Forscher auf diesem Gebiete der Veränderung des Blutes bei der paroxymalen Hämoglobinurie besondere Aufmerksamkeit zuwandten. Doch

[1]) Ponfick l. c. S. 277.

gelang es keinem, weder während der Anfälle noch in der Intervallzeit irgend welche Veränderungen an demselben zu finden. Ausser dem eben mitgetheilten Falle, wo bemerkenswerthe Verschiedenheiten der Structur der Blutkörperchen zu verzeichnen waren, ist es in jüngster Zeit Ehrlich gewesen, der auf eigenthümliche Veränderungen des Anfallurins die Aufmerksamkeit der Forscher gelenkt hat.

Es ist die Qualität des Blutes während der Anfälle offenbar das punctum saliens der ganzen Frage: mit der Constatirung von Abnormitäten in demselben ist der bedeutendste Schritt zur Erkenntniss der mannigfachen und complicirten Erscheinungen dieser Krankheit gethan, mit einer Negirung derselben ist die ganze Frage auf das dunkle Gebiet hypothetischer Nerveneinflüsse verwiesen.

Bevor die Lösung dieser Probleme möglich war, erschien es wünschenswerth, eine exacte Beantwortung der Vorfrage zu geben: findet die Auflösung der rothen Blutkörperchen an allen Theilen des Körpers gleichmässig statt oder nur lokal an den der Erkältung besonders ausgesetzten Stellen und ferner: ist die abgekühlte, inspirirte Luft die Ursache der Blutkörperchenvernichtung, oder ist es die Abkühlung des Integuments?

Die exacte Beantwortung dieser Fragen ist dem Herrn Geh.-Rath Weber durch folgende Fundamentalversuche an dem oben beschriebenen Pat. gelungen [1]):

I. Es wurde in eine Schüssel mit Eiswasser ein ziemlich weiter, oben mit einer Waldenburgschen Maske endigender Schlauch gebracht, durch den der Kranke die in der Schüssel befindliche, abgekühlte Luft über ½ Stunde lang einathmen musste. Es wurde dieses Experiment unter den verschiedensten Modificationen wiederholt, ohne dass es gelang, weder subjectiv am Pat. noch objectiv am Urin eine Veränderung wahrzunehmen. Der Kranke fühlte, abgesehen von der Unannehmlichkeit, die das Experiment mit sich brachte,

[1]) Die Veröffentlichung derselben hat Herr Geh.-Rath Weber die Güte gehabt, mir zu überlassen.

keine Beschwerden. Es war damit bewiesen, dass die abgekühlte Luft gewiss nicht die Ursache der Anfälle sein konnte.

II. Pat. taucht ca. 1/4 Stunde lang abwechselnd beide Hände in eine Schüssel mit Eiswasser. Die Erscheinungen die sich schon kurz nach Beginn dieses Versuches zeigten, sind folgende: Zuerst beginnen die Hände abzusterben, sie werden erst roth dann bläulich und Pat. bemerkt ein unangenehmes Kriebeln in den Fingerspitzen; das Gefühl schwindet aus ihnen mehr und mehr. Doch ist das Allgemeinbefinden eine Zeit lang ein ganz normales, allmählich indess überkommt den Pat. ein Frösteln, es zeigt sich bei ihm cutis anserina. Der Puls, der bei Beginn des Versuches 72 betragen hatte sinkt nach 15 Minuten auf 54 Schläge, um nach kurzer Zeit wieder auf 62 — 67 zu steigen. Noch erheblichere Anomalien zeigt die Temperaturmessung. Bei Beginn des Versuches zeigt das Thermometer in der Axelhöhle 38,0 und nach einer Stunde hat die Temperatur bereits um 0,5 Grad zugenommen. Dabei fröstelt Pat. immer noch etwas, während Hände und Füsse, Ohren- und Nasenspitzen allmählich wieder warm werden und ihre normale Farbe annehmen. Die Haut des Pat. sieht blass-gelb aus, die Conjunctiven und Scleren deutlich icterisch; zugleich besteht eine dumpfe Schmerzhaftigkeit in der Lebergegend, aber keine kolikartigen Schmerzen, wie sonst, doch klagt der Pat. über allgemeines Unbehagen, Kopfschmerzen, Schwindel und Appetitmangel.

Schon 10 Minuten nach dem Eintauchen der Hände in Eis, zeigte die vom Pat. entleerte Urinmenge eine schön burgunderrothe Färbung. Die sofort vorgenommene spectroskopische Untersuchung ergab deutlich die Absorptionsstreifen des Hämoglobins, aber auch — wie bereits oben erwähnt einen schmalen Streifen zwischen C und D, also offenbar auch Methämoglobin. Das sp. Gewicht des Urins beträgt 1015, Reaction sauer. Beim Kochen zeigt er starke Coagulation von braunrothen geballten Massen, die beim Stehenlassen zur Erde sinken.

Während des Froststadiums wurde nun mittels Schröpfkopf dem Pat. vom Rücken eine kleine Menge Blut entzogen,

dasselbe schleunigst defibrinirt und das sich bildende Serum sorgfältig beobachtet. In analoger Weise, wie schon Küssner gefunden hatte, zeigte das Serunm auch in diesem Falle, eine anfangs rothgelbliche, später schön burgunderrothe Färbung.

Gleichzeitig mit diesem Versuch wurde einem Finger des Pat. mittels Stecknadel ein Tropfen Blut entzogen und dieser mit dem eines normalen Menschen verglichen: Es ergab die mikrosk. Untersuchung dieser beiden Blutproben folgendes wichtige Resultat:

1. Schon bei oberflächlicher Vergleichung der beiden Blutarten fällt in dem „Anfallsblut“ das Fehlen der Geldrollenanordnung auf.

2. Die gesunden Blutk. erscheinen viel stärker farbenbrechend als die im Blute des Pat., die letzteren erscheinen glanzlos, mattgelb.

3. Die rothen Blutk. des Anfallsblutes erscheinen weit grösser, und luftiger als die normalen: sie zeigen lebhafte Gestaltsveränderungen (spindelförmig, dreieckig, oval) und überhaupt eine bemerkenswerthe Moderabilität ihrer Contouren.

War dieser Versuch in einer solchen fast alle Probleme zusammenfassenden und berücksichtigenden Form auch zunächst alleinstehend [1]), so gestattete er doch schon einige bisher zwar vermuthete, doch nicht sicher bewiesene Schlüsse über die oben aufgestellten Fragen, die ich kurz in Folgendem zusammenfassen möchte:

1. Der natürliche und der künstliche Paroxysmus sind sowohl hinsichtlich der Allgemeinerscheinungen, die sie hervorrufen, als auch hinsichtlich des objectiven Befundes in jeder Beziehung identisch.

2. Die Zerstörung des Blutes ist keine allgemeine,

[1]) Rosenbach hat bekanntlich zuerst durch ein kühles Fussbad einen künstlichen hervorgerufen — ohne jedoch auf die dabei eintretenden Blutanomalieen Rücksicht genommen zu haben.

an allen Stellen des Körpers vor sich gehende, sondern eine lokale, von der Kälteeinwirkung auf einen bestimmten Theil abhängige.

3. Während des Anfalls zeigen die Blutkörperchen ein verändertes Aussehen, sie sind bei dem Zerstörungsprocesse also in irgend einer bemerkenswerthen Weise betheiligt.

4. Das roth gefärbte Serum zeigt, dass die Blutdissolution in dem circulirenden Blute vor sich geht.

5. Das bei der Auflösung von rothen Blutkörperchen frei gewordene Hämoglobin wird zum grössten Theil durch die Niere ausgeschieden, zum kleineren Theil bleibt es im Körper zurück und erzeugt so einen leichten, hämatogenen Icterus. —

Konnten diese Beobachtungen auch nicht den Anspruch auf vollständige Sicherheit machen, so war doch durch dieses Experiment ein ungemeiner Fortschritt in der Erkenntniss des Wesens des Paroxysmus gewonnen. Während es bei natürlichen Anfällen begreiflicher Weise nur selten gelingt, einen Anfall von Anfang bis zu Ende zu beobachten, ist es uns durch dieses Experiment möglich gemacht, den Anfall an allen seinen Phasen zu studiren und die Geschicke der Blutkörperchen von ihrer Zerstörung an genau zu verfolgen.

Vor allen Dingen machte ich es mir zur Pflicht, die so erhaltenen Resultate durch weitere Experimente zu bestätigen resp. zu vervollkommnen. Leider war dies an dem oben beschriebenen Pat. nicht möglich, da er einen Tag nach Anstellung dieser Versuche abreiste; dagegen gelang es mir, mich durch die freundliche Unterstützung des Herrn Dr. Küssner mit zwei Pat. in Verbindung zu setzen, die früher ebenfalls lange Zeit an Anfällen von Hämoglobinurie gelitten hatten.

Es handelt sich — um es kurz zu recapituliren, in dem ersten Fall[1]) um einen jetzt 37-jährigen Arbeiter, der im Winter 1873 beim Arbeiten auf dem Felde plötzlich mit Ziehen in den Gliedern, Frost und bald folgendem Auftreten von schwarzrothem Urin erkrankte. Seitdem kamen die Anfälle häufiger wieder: es stellte sich Anämie ein, nach den

[1]) Kobert und Küssner, Ein Fall von period. Hämoglobinurie. Berl. klin. Wochenschrift 1878. 43.

Anfällen öfters mit icterischer Färbung des Gesichts. Seit 1876 traten Neuralgieen mit dem Character der Ischias hinzu. Anfang 1878 wurde der Urin einige Male während des Anfalls untersucht und hämoglobinartig, ohne Blutkörperchen-Krystalle, mit vielen hyalinen Cylindern gefunden. Die Dunkelfärbung des Urins dauerte ein Mal über 3, ein ander Mal 2 Tage.

Ich sah den Pat. zuerst am 29. März d. J. und hatte damals vom stat. praes. Folgendes als bemerkenswerth zu erwähnen:

Pat. zeigt eine gesunde bräunliche, stellenweise allerdings unverkennbar icterische Färbung des Gesichts. Sein Gang ist in Folge der fortwährenden recrudescirenden Ischias hinkend. Im Uebrigen ergiebt die angestellte physikalische Untersuchung keine Aenderungen gegen früher, besonders zeigt sich die Leber weder erheblich vergrössert noch verkleinert, ebenso ist die Milz ihrer Grösse nach normal.

In Bezug auf die Anfälle, die in der Zwischenzeit unter ganz denselben Verhältnissen wie früher abliefen, ist nur eine erwähnenswerthe Veränderung aufgetreten. Im Winter 1879 bekam Pat. nämlich unter der Einwirkung besonders starker Kälte bei der Arbeit plötzlich einen Ohnmachtsanfall mit völligem Verlust des Bewusstseins, so dass seine Arbeitsgenossen ihn halten mussten. Noch lange nachher war Pat. „duslig“ und schläfrig und fühlte sich sehr matt; Erbrechen will er damals nicht gehabt haben. Ueber die Beschaffenheit des Urins an diesem Tage, weiss Pat. keine bestimmten Angaben zu machen, da er lange Zeit „wie bewusstlos“ war.

Diese Anfälle, begleitet von epileptoiden Erscheinungen, wiederholten sich bis zu diesem Winter ungefähr fünf Mal und trugen im Uebrigen ganz das Gepräge, wie die typischen Paroxysmen, nur dass bei ihnen die Prodromalerscheinungen nicht so scharf ausgebildet waren wie in jenen, auch fehlte angeblich in diesen Fällen das icterische Aussehen. Betrunken will er bei allen diesen Anfällen — womit übrigens die Angaben seiner Mutter übereinstimmen — bestimmt nicht gewesen sein.

Ueber meine Auffassung von diesen epileptoiden oder, wenn man will, eklamptischen Paroxysmen habe ich bereits

oben besprochen, so dass ich jetzt nicht mehr darauf zurückzukommen brauche.

Die letzten Anfälle in diesem Jahre hatte der Pat. am 31. März und 1. April d. J. zu erleiden. Sie begannen diesmal in der typischen Weise mit Frieren an Händen und Füssen, Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, verdriesslichem Wesen u. s. w. Ob er auch öfter hat gähnen müssen, kann Pat. nicht angeben, da er — bei der Arbeit — wenig auf sich achten konnte. Den rothen Urin bemerkte Pat. damals nur einmal, da er bald in ein warmes Zimmer kam. Auch in den nächsten Tagen stellten sich solche offenbar rudimentäre Anfälle ein. Getränke, Schnaps, Bier etc. hatten wie Pat., der potator strenuus ist, keinen Einfluss auf die Dauer des Paroxysmus, im Gegentheil blieb der Urin nach der Angabe des Pat. bei Alkoholgenuss, länger als gewöhnlich dunkel.

Der 3. der Kranken, der mir zur Verfügung stand, war der jetzt 62jährige Mühlenmeister B. R.[1])

Es handelte sich bei ihm ebenfalls um paroxysmale Hämoglobinurie, die anlässlich einer starken Durchkühlung unter dem typischen Prodromalstadium verlief. Die Anfälle traten immer nur auf, wenn Patient ausgegangen war, während sie ausblieben, so lange er das Zimmer hütete. — Der Urin zeigte damals ausser der abnormen Färbung ein reichliches, aus vielen Cylindern, Nierenepithelien, Harnsäure-Krystallen und einer feinkörnigen gelben Masse bestehendes Sediment. Rothe Blutkörperchen traten nur ein einziges Mal auf. Das Serum des Schröpfkopfbluts war während des Anfalls rubinroth und zeigte die charakteristischen Hämoglobinstreifen. Im Uebrigen zeigte das Blut weder in dem Intervall noch im Paroxysmus irgend eine Anomalie.

Auch dieser Pat. befindet sich trotz der vielen Blutverluste, denen er unterworfen war, im Allgemeinen sehr gut. Freilich hat er im letzten Winter seine Beschäftigung als Mühlenmeister aussetzen müssen, weil er durch die fortwährenden Anfälle arg mitgenommen wurde. Ueber den Verlauf der Anfälle in der Zeit zwischen seinem Aufenthalt in der hiesigen medicinischen Klinik (November bis December 79) und dem vergangenen Winter giebt der sehr intelligente Pat. Folgendes an:

[1]) Küssner, Deutsche med. Wochenschrift. 1879. Nr. X.

Er befand sich nach dem Fortgang aus der hiesigen Klinik, wo er eine Kaltwasserkur durchgemacht hatte, weit besser, als vorher, konnte bei kalter Luft ausgehen, ohne sich einen Anfall zuzuziehen. Nur beim Arbeiten, wo Pat. sich anhaltend der Kälte exponierte, traten die Paroxysmen wieder ein. Wenn er des Morgens um 7 Uhr zur Arbeit ging, so kam der typische Anfall regelmässig gegen 10 Uhr, und Nachmittags um 6 Uhr war der Urin schon wieder hell, und er selbst befand sich wieder wohl. Abweichend von den früheren Anfällen war nur der Umstand, dass Pat. während zweier Anfälle jedesmal Erbrechen bekam. Den letzten Anfall, den Pat. bis heute (26. III. 81) hatte, zog er sich Anfang Februar beim Schneeschippen zu, wo er Hände und Füsse einer starken Durchkältung aussetzen musste; es erfolgte bald darauf der typische Anfall. Pat. fing an zu gähnen, bald darauf zu frieren, es wurde ihm sehr übel, er musste sich nach Haus begeben, wo sich denn auch der Urin wieder als „dunkel“ erwies. Auch bei diesem Kranken hing die Intensität des Anfalls mit seinen Folgen wesentlich von der Dauer und Intensität der Kälteeinwirkung ab. Kam er bald nach den Prodromen nach Haus, so war der Urin anfangs nur etwas röthlich, später burgunderroth und schon die 3. Urinportion erwies sich — wenigstens ihrer Farbe nach — als normal. Wirkte aber die Noxe weiter, so wurde jede Urinportion dunkler als die vorhergehende, bis dann in umgekehrter Reihenfolge jede folgende Urinportion heller wurde als die vorhergehende, endlich ganz normal erschien. Leber- und Nierengegend waren sowohl in der Intervall — als auch in der parorysmalen Periode völlig schmerzlos.

Zunächst kam es darauf an, die Zuverlässigkeit jenes oben beschriebenen Experimentes zu prüfen und es gelang mir auch den zweiterwähnten Pat. zu einem ähnlichen Experiment, wie es in der Klinik angestellt worden war, zu bewegen.

Vorher — also in der Intervallzeit — wurde der Urin des Oeftern untersucht: er erwies sich regelmässig als strohgelb, zeigte kein Spur von Eiweiss, vollständig normale

Reaction und Mangel an morphot. Elementen. Ebenso wurde unmittelbar vor dem Anfall das Blut mikroskop. untersucht: auch dieses zeigte im Vergleich mit gesundem Blute keine bemerkenswerthen Unterschiede. Der Puls betrug vor Beginn des Versuches (11 Uhr) 104, Temp. 37. 9.

Pat. steckt seine Hand tief in eine Schüssel mit kleingehauenen Eisstückchen. Anfänglich gar keine Erscheinungen, nur etwas Kriebeln in den Fingern und taubes Gefühl in der abgekühlten Hand. Der erste, $^1/_2$ Stnnde nach Beginn des Versuches entleerte Urin, der noch ein spec. Gewicht von 1025 besitzt, zeigt, oberflächlich betrachtet, im Wesentlichen noch normale Verhältnisse; er sieht schmutzig gelb aus, reagiert sauer, ist spectrok. negativ und zeigt ein zahlreiches in allen Schichten des Urins ziemlich gleichmässig suspendirtes Sediment, das sich beim Stehenlassen langsam zu Boden senkt und sich bei Erhitzen nicht auflöst. Die mikroskop. Untersuchung des Sedimentes ergiebt Folgendes: ziemlich zahlreiche hyaline Cylinder mit feinen Hämoglobinkörnchen diffus bedeckt, ferner polymorphe undurchsichtige blutrothe Massen, die zum Theil die Contouren der Harnkanälchen wiedergeben, es zeigen sich endlich auch amorphe Uratmassen.

Die eigentlichen Prodromalerscheinungen erfolgen hier weit später, als bei dem vorigen Versuch: erst ungefähr nach einer Stunde empfindet Pat. die Nothwendigkeit zu gähnen, ohne dass er selbst es merkt, spürt Ziehen in den Gliedern und es überkommt ihn ein leichtes Frösteln, dem aber bald ein tüchtiger Schüttelfrost folgt. Gleichzeitig wird dem Pat. übel und zeigt er ausserordentlich heftigen Durst. Während des Anfalls sind die conjunctivae blass, aber nicht icterisch, ebensowenig die sclerae.

Unterdess entleert Pat. die zweite Urinportion: sie besteht in einer ca. 20 ccm messenden, rubinrothen, duchsichtigen Flüssigkeit, die in gehöriger Weise verdünnt deutlich die Absorptionsstreifen zwischen D und E erkennen lässt. Im Uebrigen ist er sauer, zeigt beim Kochen eine ausserordentlich starke Coagulation von rothbraunen, allmählich zu Boden sinkenden, dicken Gerinnseln.

Die mikrosk. Untersuchung dieser 2. Urinprobe ergab folgendes:

1) fehlen rothe Blutkörperchen,

2) zahlreiche bald nur mässig, bald ganz dicht mit Hämoglobinkörnchen besetzte hyaline Cylinder und die vorhin beschriebenen opaken Massen, jedoch keine Nierenepithelien, ferner amorphe Urate.

Nach dem heftigen, äusserst besorgnisserregenden Frostanfall, während des die Temperatur von 37,9 auf 39,3 stieg — bei sich ungefähr gleichbleibender Pulsfrequenz — erholt sich der Pat. allmählig wieder, doch empfindet er grossen Durst, so dass er in kurzer Zeit ca. 2 Liter Wasser zu sich nimmt. Jedoch scheint der Anfall auf seinen Appetit keinen Einfluss gehabt zu haben, ebenso wenig klagt er über Kopfschmerzen, indessen ist bei der Torpidität des Pat. seinen Aussagen kein sicherer Glaube beizumessen. Leber, Milz und Nierengegend zeigten sich weder im Anfall noch in der Zwischenzeit schmerzhaft.

Die 3., Nachmittag 3 Uhr, entleerte Urinportion, die mir der Kranke am nächsten Tage mitbringt, ist noch immer röthlich gelb (Vogel V), giebt auf Säurezusatz und Kochen keinen Niederschlag, zeigt ein spec. Gewicht von 1007 [1]), Spectroskop. zeigt der Urin noch schwach die charakteristischen Absorptionsstreifen; das auf dem Filter gesammelte Sediment ergiebt denselben mikroskop. Befund, wie die 2. Urinportion, nur noch etwas mehr Cylinder wie dort.

Ob die späteren Urinportionen, die ihrer Farbe nach sich gewiss schon dem normalen näherten, noch mikroskop. Spuren des stattgehabten Zerfalls zeigten, weiss ich nicht, da dieselben mir nicht zu Gebote standen: nur soviel konnte ich constatiren, dass der ungefähr 24 Stunden nach dem Anfall entleerte Urin (Vogel III) stark sauer, ohne Eiweiss war

[1]) Leider war es mir nicht möglich, das spec. Gewicht der 2. Portion allein zu bestimmen: es fehlten mir hierzu die feineren aräometrischen Instrumente, doch überstieg das Gesammtgewicht der im Anfall entleerten Urinmenge nicht 1012.

kein Sediment und keinen spectroskopischen oder mikroskopischen Befund zeigte.

Erwähnenswerth ist, dass die mikroskopische Untersuchung des Blutes während des Anfalles bei diesem Pat. keinerlei Abnormitäten zeigte, nur waren die weissen Blutkörperchen auffallend vermehrt (physiologisch).

Leider gelang es mir nicht, mehr, als dieses einzige Mal an dem Pat. zu experimentiren, er blieb allen Vorstellungen gegenüber gleich difficil: es blieb mir daher nur der letzte der 3 Pat. übrig, an dem es mir in der That glückte, eine Reihe von Beobachtungen anzustellen.

Auch an diesem Pat. stellte ich, nachdem ich mich vorher von der vollständig normalen Beschaffenheit des Intervallurins überzeugt hatte, am 26. März h. den „Eisversuch" an. Die Temperatur des Pat. betrug vor dem Versuch 36,8, der Puls 80 in der Minute.

Nach ½ Stunde der Einwirkung des Eises auf die linke Hand des Pat., wird derselbe blass, sieht etwas collabiert aus und giebt auf Befragen an, „dass ihm übel wäre und brechen müsste". Dabei muss er bald nach Beginn des Versuches anhaltend und unmotiviert gähnen und bald gesellt sich dazu ein leichtes Frösteln. Die Brechneigung beim Pat. besteht fort, er klagt über starken Kopfschmerz, kalter Schweiss bedeckt die Stirn, die Nasenspitze und die Ohrläppchen sind kühl, cyanotisch.

Dieser collapsartige Zustand geht indess wieder vorüber, Pat. fühlt sich einige Minuten lang etwas wohler, um nach kurzer Zeit von Neuem zu collabiren: es wird ihm wieder übel, die Kopfschmerzen steigern sich, sein Aussehen ist fahlgelb. Dabei hat die Axelhöhlentemperatur sich nicht bedeutend geändert, die Brust ist stark mit Schweiss bedeckt.

Pat. behält die Hände 1 Stunde lang in Eis, länger ist es ihm nicht möglich, da dieselben von einem ganz unerträglichen Jucken und Brennen befallen werden. — Unterdess hat sich auch die Uebelkeit wieder verloren, nur das Gähnen besteht noch fort. Pat. fängt von Zeit zu Zeit immer von Neuem an zu frösteln, dabei beträgt der Puls 64 in der Min.

die Temperatur 37,0. Ausser dem Frösteln klagt Pat. über grosse Mattigkeit und Mangel an jeglichem Appetit. Dieser Zustand hält bis gegen 2 Uhr an, also ca. $2^1/_2$ Stunden, dann stellt sich mit lebhaftem Appetit und Entleerung eines — wenigstens äusserlich — normalen Urins vollständige Euphorie ein. — Schmerzen an irgend einer Stelle will Pat. während des Paroxysmus nicht gehabt haben.

Um 11,30 Uhr wird die erste Urinportion, ca. 100 ccm. einer schmutzig braungelben durch Flocken stark getrübten Flüssigkeit vom spec. Gewicht 1027 und von saurer Reaction entleert. Pat. erklärt diesen Urin — seiner Caturation nach — sofort als den Beginn des Anfallsharns und sagt ein weiteres Dunklerwerden voraus. — Die erste Portion zeigt beim Erhitzen und Zusatz von HNO_3 eine geringe Menge Eiweiss. Spectrosk. lassen sich die Hämoglobinstreifen noch nicht wahrnehmen. Dagegen zeigt auch hier wieder die mikrosk. Untersuchung die Producte des vollendeten Blutkörperchenzerfalls.

Man sieht zahlreiche, blutfarbene, cylindrisch oder prismatisch geformte opake Massen, viel Epithelcylinder, bald mit bald ohne Hämoglobinkörnchen belegt, spärliche ebenfalls roth granulirte Cylinder, zahlreiche Harnsäuremassen.

II. Portion, entleert 12,30 Uhr. Sie besteht aus ca. 50 ccm. einer burgunderrothen, in dünnen Schichten vollkommen durchsichtigen, sauer reagirenden Flüssigkeit. Beim Erhitzen fallen zusammengeballte, braunrothe Coagula zu Boden. Mikrosk. zeigt die 2. Portion dieselben morphot. Bestandtheile, wie die 1., nur weniger Epithel- und mehr hyaline Cylinder, welche zum Theil mit Hämoglobinpartikeln auf's Dichteste besetzt sind. Rothe Blutkörperchen sind auch hier nicht nachzuweisen.

III. Portion, entleert $3^1/_2$ Uhr Nm. Die 3. Portion zeigt eine mehr hellrothe Farbe, ist vollständig durchsichtig und klar und zeigt ein spec. Gewicht von 1013. Beim Kochen giebt die Flüssigkeit den bekannten flockigen Niederschlag. Mikrosk. zeigt die Untersuchung grosse Mengen von Uraten, spärlich hyaline, mit rothen Körnchen bestreute Cylinder,

solide prismatischen Hämoglobinpfröpfe, wenig Epithelzellen, einige (zweifelhafte) rothe Blutkörperchen.

Die Untersuchung des einen Tag nach dem Anfall entleerten Urins ergiebt bis auf die mikrosk. Analyse keinerlei Abnormitäten. Doch zeigt die erstere noch immer Spuren der stattgehabten Blutkörperchendestruction in Form ziemlich zahlreicher opaker Hämoglobinmassen, einer Menge Hyalinen- und Epithelcylinder, zum Theil mit, zum Theil ohne Hämoglobinpartikel; Urate nicht bemerkbar.

Um diese Beobachtungen zu Ende zu bringen, will ich gleich hier erwähnen, dass ich ausser diesem experimentellen Paroxysmus noch 2 natürliche möglichst genau zu beobachten Gelegenheit hatte; da sie aber im Grossen und Ganzen dieselben Resultate ergaben, so kann ich mich des Genaueren hierüber füglich enthalten. Bemerken will ich nur, dass Pat. von einem Anfall noch Ende April (21.) betroffen wurde.

Nachdem durch diese Experimente ein genauerer Einblick in die einzelnen Phasen der Anfälle gewonnen war, trat die Forderung an mich heran, den Beweis dafür zu liefern, dass die Blutkörperchenzerstörung nur lokal an den der Abkühlung ausgesetzten Stellen erfolgt, sodann der Frage näher zu treten, durch welche Anomalie jene durch den Kälteeinfluss leicht hervorzurufende Zerstörung der Blutkörperchen bedingt wird.

Um die erste Frage zu entscheiden, habe ich im hiesigen physiog. Institut unter Leitung des Herrn Prof. Bernstein folgende Versuche angestellt.

Zunächst galt es ein Mittel zu finden, die lokal abgekühlte Körperstelle möglichst dem circulirenden Blutstrom zu entziehen. Es geschah dies einfach durch eine elastische Ligatur, die wir begreiflicher Weise nicht um die ganze Hand legen konnten, sondern nur an einen oder 2 Finger. Der so abgeschnürte Finger wurde dann der Eisabkühlung preisgegeben. [1])

[1]) Ich kann nicht unerwähnt lassen, dass mir bei Anstellung dieser Versuche der Vortrag von Ehrlich (l. c.), der ähnliche Experimente angestellt hat, nicht bekannt war.

Vorher indess wurde erstens das Blut des Fingers unter ganz normalen Bedingungen, sodann auch bei abgeschnürtem Finger mikrosk. untersucht, ohne dass eine bemerkenswerthe Abweichung in diesen beiden Proben zu erkennen war. Ferner wurde der normale, der abgeschnürte und der abgeschnürt abgekühlte Finger spektrosc. untersucht.

Die Details des Versuches waren demnach folgende:

I. Pat. steckt den Mittelfinger der linken Hand $^1/_2$ Stunde lang in ein Glas mit gestossenem Eis: sein Allgemeinbefinden leidet darunter gar nicht, nur ein undefinirbares unangenehmes Kriebeln in der Fingerspitze macht sich bei längerem Eintauchen bemerkbar. Der ungefähr 15 Minuten lang abgekühlte Finger zeigt spectroscopisch noch dasselbe normale Verhalten wie vorher, nämlich die beiden Absorptionsstreifen in D und E, aber nicht verbreitert. Dagegen zeigt eine dem Finger des Pat. entnommene Blutprobe verglichen mit einem Blutstropfen vor Anstellung dieses Versuches schon folgende bemerkenswerthe Veränderungen: Die einzelnen Blutkörperchen, die sich hinsichtlich ihrer Zahl von normalem Blute nicht unterscheiden lassen, lassen jetzt eine geldrollenartige Anordnung ganz vermissen, auch ist ihre Gestalt zum Theil ganz unregelmässig in Folge von lebhaften Gestaltsveränderungen, die sie produciren. Gleichzeitig sieht man auch hier grössere oder kleinere polymorphe, opake, dunkelbraunrothe Blutschollen, die ich indess auch zuweilen in normalem Blute fand, wenn auch nie in so grosser Zahl wie hier.

II. Noch evidenter werden die Veränderungen als demselben Pat. ein anderer Finger der gleichen Hand derartig constringirt wird, dass er von der übrigen Blutcirculation abgesperrt ist. Um von vornherein dem Einwande zu begegnen, als werde das abgesperrte Blut durch diese Procedur unnatürlichen Lebensbedingungen ausgesetzt, bemerke ich, dass ich diese Versuche an meinen eigenen Fingern sehr häufig gemacht habe, ohne dass es mir gelang, einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Blutkörperchen wahrzunehmen.

Nachdem Pat. den so abgebundenen Finger ungefähr

10 Minuten in Eiswasser getaucht hat, zeigt das demselben entnommene Blut dieselben Veränderungen, wie vorhin, nur viel hochgradiger, auch ist die Zahl der Blutschollen der vorhin geprüften Probe gegenüber stark vermehrt.

III. Abbindung ohne Abkühlung (an einem 3. Finger angestellt) zeigt ausser vereinzelten Blutschollen gar keine Veränderungen an den Blutkörperchen.

Sehr interessant war bei diesem Versuche das Verhalten des Urins. Während hier, wie bereits erwähnt, selbst die leisesten Andeutungen eines Paroxysmus fehlten, zeigt sich der nach diesen Versuchen gelassene Urin doch schon in vieler Beziehung verändert. Er besteht aus einer ca. 100 cm. betragenden, gelblich-rothen (Vogel V), sauer reagirenden Flüssigkeit, die auf Kochen und Zusatz von HNO^3 keinen Niederschlag erkennen lässt. Der Farbe nach erklärt der sehr gut beobachtende Kranke den Urin nicht für normal, sondern als Urin „wie er immer auszusehen pflege, bevor er ganz dunkel wird.“ Beim Stehenlassen setzt der Urin ein flockiges Sediment ab, das mikrosk. untersucht die schönsten Zerfallsproducte rother Körperchen aufweist: die bekannten braunrothen, cylindrisch-prismatisch — hier auch oval — gestalteten Massen, denen bald mehr, bald weniger stark roth granulirte Hyalin- und Epithelcylinder, nebenbei zahlreiche Uratmassen beigemengt sind [1]).

Trotz dieses überraschenden Befundes konnte ich aus demselben bestimmte Schlüsse noch nicht ziehen, weil der Pat. am 19. April (einen Tag vor Anstellung dieser Experimente) einen Anfall überstanden hatte und ich leider eine Prüfung des Urins vorher unterlassen hatte: doch konnte ich mich in anderen Fällen (s. u.), wo Paroxysmen Tage lang bereits unterblieben waren, davon überzeugen, dass der Urin in der That schon bei diesen mässigen und nur auf einen so kleinen Theil einwirkenden Kältegraden nicht unwesentlich alterirt war.

---

[1]) In einem dieser Versuche, bei dem es zweifelhaft war, ob man es mit zufälligen Beimengungen des Urins oder mit Zerfallsproducten des Blutes zu thun habe, gab die Häminprobe den Ausschlag, sie zeigte die schönsten Teichmann'schen Crystalle.

Die oben geschilderten Versuche wurden am 22. April wiederholt. Dem Pat. wird der Zeigefinger der rechten Hand so abgebunden, dass derselbe mit dem Körperblut ausser Circulation gesetzt ist und ca. 15 Minuten lang in ein Glas mit Eiswasser getaucht. Das diesem Finger entnommene Blut zeigt normalem und unter denselben Versuchsbedingungen geprüftem Blute gegenüber sofort in die Augen springende Unterschiede. Die rothen Blutkörperchen zeigen unter dem Mikroskop eine grosse Neigung zu Formveränderungen, unter denen die Stechapfelform besonders hervortritt; andere ziehen sich wieder spindelförmig aus und nur wenige zeigen ein ganz normales Aussehen. Dabei erscheint ein grosser Theil der Blutkörperchen blass, zerfliesslich, ohne Blutfarbstoff (Ponficks Schatten), andere zeigen wieder körnige Trübung. Blutschollen erscheinen zwischen Blutkörperchenaggregaten — denn die Butzellen liegen nicht geldrollenförmig, sondern mehr haufenweise neben einander — auch hier in grosser Menge.

Es wurden diese Versuche häufig wiederholt und hatten im Grossen und Ganzen alle dasselbe Resultat. Es sei von ihnen wegen der Prägnanz der Erscheinungen nur noch der Folgende erwähnt:

Blutprobe vom nicht abgekühlten Finger des Pat. Die Zahl der rothen, sowie der weissen Blutkörperchen ist anscheinend nicht verändert; ebenso ist die Farbe der rothen Blutkörperchen im Ganzen normal, doch zeigen die ersteren eine ausserordentlich zarte Beschaffenheit, erscheinen leicht zerfliesslich und zu Gestaltveränderungen geneigt.

Diesem Vorversuche folgt die Abkühlung eines abgebundenen Fingers des Pat. in einem Glase mit Eiswasser ca. 1/4 Stunde lang. Aus dem sorgfältig abgetrockneten Finger werden nun 3 Blutproben entnommen, zwei zur mikrosk. die andere zur spectrosk. Untersuchung, behufs welcher die eine Blutprobe in einem Capillarröhrchen aufgefangen wird, das sorgfältig an beiden Enden verschlossen wird.

Die mikrosk. Untersuchung des Bluttropfens ergiebt Folgendes: Während das normale Blut die gewöhnliche Geld-

rollenanordnung aufwiess, ist dieselbe am Blut des Pat. nur an ganz vereinzelten Stellen wahrnehmbar: hier liegen die einzelnen Blutkörperchen ganz zerstreut haufenweise neben einander und bieten durch ihre verschieden dicke Schichtung ein buntes Aussehen gegenüber dem homogenen Bilde der normalen Blutkörper. In der 2. zur mikrosk. Untersuchung aufgefangenen Blutprobe sind die Veränderungen weit mehr in die Augen springend: hier haben die Blutkörperchen fast alle ihre normale Gestalt und Farbe eingebüsst: sie sehen blass-gelblich, luftig aus, ohne Geldrollenanordnung und liegen insel- oder herdweise nebeneinander. Die Körperchen selbst sind ihrer Form nach äusserst veränderlich, sie zeigen hauptsächlich Stechapfel- aber auch Spindel- und ovale Form, nur wenige sind ihrer Gestalt und Farbe nach unverändert geblieben. Ausserdem sieht man viele „Stromata“ (Schatten) einzelne Blutkörperchen mit beginnender Stromatabildung; dabei sind besonders solche interessant, die zur Hälfte gefärbt, zur Hälfte entfärbt erscheinen. Noch andere zeigen körnige Trübung. In Folge einer verminderten Cohäsion sind viele Blutkörperchen und zwar gerade die mehr oder weniger entfärbten mit einander zu unregelmässigen, oft kolossalen Klumpen verbunden. —

Was die spectrosk. Untersuchungen der dem abgekühlten Finger entnommenen Blutprobe betrifft, so ergab sie in diesem Falle kein ganz sicheres Resultat, da überhaupt nur wenig Serum ausgeschieden wurde, so dass die ganze Blutprobe als eine homogene rothe Masse erschien, nur an einer Stelle zeigte sich eine geringe Menge rubinroth gefärbten Serums.

Leider gelang mir die Darstellung dieses Serums auch in einem anderen, sehr sorgfältig angestellten Versuche nicht. Doch bin ich überzeugt, dass bei wiederholten Untersuchungn diese, in jüngster Zeit von Ehrlich hervorgehobene Thatsache, die ja den übrigen Befunden nach eigentlich selbstverständlich ist, ihre Bestätigung finden wird.

Ausserordentlich characteristisch und dies Mal um so beweisender als der Pat. ungefähr seit 6 Wochen von Anfällen

verschont geblieben war, verhielt sich bei den letzterwähnten Versuchen der Urin.

Seinem Aussehen nach hatte er die intervallartige, strohgelbe, durchaus klare Beschaffenheit, reagierte sauer, zeigte beim Kochen keine Spur von Eiweiss, sein spec. Gewicht betrug 1022. Ein spectrosk. Befund war von vornherein mit Sicherheit auszuschliessen. Beim Stehenlassen zeigte der Urin ein ca. 1 cm. hohes wolkiges Sediment, das bei der mikrosk. Untersuchung Folgendes zeigte:

Ein Tropfen des Sediments lässt ganz zweifellos die ersten Spuren einer stattgehabten Blutkörperchenzerstörung erkennen: ausser kleinen würfelförmigen, rothbraunen Hämoglobinkörnchen sieht man spärliche, gelblichrothe granulirte Epithelien, ferner solide, opake dunkelbraunrothe Hämoglobincylinder, ferner auch äusserst zarte hyaline Gebilde, die eine gelblichrothe Durchtränkung mit Hämoglobin zeigen, andere dagegen sind ungefärbt. Am schönsten zeigt sich der Ursprung der Färbung da, wo hyaline Cylinder zur Hälfte normal, zur anderen Hälfte mit feinsten Hämoglobinkörnchen besetzt erscheinen [1]).

Was ist durch diese Untersuchungen gewonnen? — Es ist durch dieselben 1) der bestimmte Nachweis geführt, dass bei Abkühlung einer bestimmten Stelle der Haut Veränderungen an den Blutkörperchen wahrnehmbar sind. 2) Dass diese Veränderungen nur und allein an den der Kälte ausgesetzten Körpertheilen vor sich gehen.

Berücksichtigen wir ferner die schöne von Küssner zuerst gemachte, von uns an dem 1. Fall bestätigte Beobachtung, dass das Schröpfblut im Anfall ein rubinrothes Serum besitzt — so ist uns die Geschichte des Anfalls im Grossen und Ganzen klar. An den am meisten exponirten Stellen (Händen,

---

[1]) Es erscheint der Erwähnung kaum nöthig, dass bei dem Pat. des Oefteren mikrosc. Untersuchungen des Intervallharns vorgenommen worden sind. Ab und zu fanden sich bei diesen Untersuchungen allerdings Fragmente von Hyalinen oder auch Epithelcylindern, doch niemals Spuren von Blutkörperchenzerstörung.

Ohren, Nasenspitzen) findet bei Kälteeinwirkung eine Blutkörperchenzerstörung statt mit Uebergang des Hämoglobins derselben ins Plasma. Mit diesen Zerfallsproducten mischt sich das vorbeiströmende Blut, so dass in kurzer Zeit nach allen Stellen des Körpers, je nach ihrem Blutreichthum, bald mehr bald weniger jene Destructionsproducte und das durch die Zerstörung der Blutkörper bedingte verfärbte Blutserum hingelangen.

Was die oben erwähnten Veränderungen der rothen Blutkörperchen resp. des Serums bei experimenteller Abkühlung eines Hautdistricts betrifft, so ist die Frage von grosser Wichtigkeit, welches die eigentlich charakteristischen, pathognomonischen Abnormitäten sind. Von allen Problemen, die die Erklärung der mannigfachen Erscheinungen der paroxysmalen Hämoglobinurie uns bietet, gehört diese entschieden zu dem schwierigsten.

Es ist nämlich unzweifelhaft, dass er manche Veränderungen, die das abgekühlte Blut zeigt noch innerhalb der Grenzen des Physiologischen liegen, andre, die nicht gerade und nicht allein für dieses Leiden pathognomonisch sind.

So kommen z. B. die „Blutschollen," auf die Murri einen so entschiedenen pathogenetischen Werth legt, wie bereits oben erwähnt auch unter physiol. Verhältnissen, namentlich aber bei Anämieen oder nach grossen Blutverlusten vor. Ebensowenig kann die vermehrte Tendenz zur Gestaltsveränderung, die die abgekühlten Blutkörperchen zeigen, oder die — allerdings in allen Fällen — mangelnde Geldrollenanordnung das Characteristische für den Process sein; auch für diese Vorgänge giebt es innerhalb der Norm Analogia genug, als dass wir dieselben für die Erklärung dieser Veränderungen ohne Weiteres verwerthen könnten.

Das Einzige, was für den Vorgang der Blutkörperchenauflösung charakteristisch zu sein scheint, ist die nach Ponfick sogenannte Schattenbildung. In der That machen jene ausgelaugten farbstofffreien zarten Gebilde ganz den Eindruck, als ob sie sich ihres färbenden Bestandtheils entledigt hätten, als ob sie nur noch Körperchen wären „ohne Blut." Da ich diese Schattenbildung in fast allen

meinen Beobachtungen constant gefunden habe, so stehe ich, in Uebereinstimmung mit Ehrlich nicht an, in jener Schattenbildung das Wesen und den Ausdruck der stattfindenden Blutkörperchenzerstörung zu suchen. Ob auch die übrigen Erscheinungen Symptome des Blutkörperchenzerfalls vorstellen, oder ob es sich bei ihnen nur um Folgezustände desselben handelt, möchte ich vor der Hand nicht zu entscheiden wagen: es müssen dies weitere, sorgfältige Untersuchungen lehren.

Es bleibt uns nun noch die zweite von den verschiedenen Autoren auf das Verschiedenste beantwortete Frage übrig: Durch welche Anomalie ist die durch den Kälteeinfluss leicht hervorzurufende Blutkörperchenzerstörung bedingt? —

Lichtheim [1]) war der erste, der sich in seinem bekannten Vortrage die Frage nach der Ursache der Blutkörperchenzerstörung vorgelegt hat. Er ging dabei von der richtigen Vorstellung aus, dass es sich bei dieser Krankheit um eine sehr geringe Resistenzkraft der rothen Blutkörperchen handelt, liess sie aber fallen, da er an dem, dem Körper entnommenen künstlich abgekühlten Blute eine Veränderung nicht wahrnehmen konnte. Lichtheim schloss aus diesem Versuche, dass es sich bei der Krankheit um eine Anomalie der Blutkörperchen überhaupt nicht handeln könne und liess so die eigentliche Ursache derselben im Dunkeln.

Die Versuche der Abkühlung des Blutes sind auch in meinem ersten Fall — und gleichfalls mit negativem Erfolge angestellt worden. Doch scheinen mir dieselben wenig zu widerlegen. Denn es wird nicht geleugnet werden können, dass es sich bei dieser Art von Abkühlung um etwas anderes handelt, als die Natur oder auch das Experiment am Patienten zu Stande bringt. Abgesehen davon, dass die Kälte im letzteren Falle auf einen unter allen Umständen geringeren Querschnitt einwirkt, als bei der ausserhalb des Körpers vorgenommenen Blutabkühlung, erscheint mir der Umstand von principieller Wichtigkeit, dass man es beim natürlichen oder experimentell hervorgerufenen Paroxysmus in Folge des

[1]) c. l. S. 18.

in die abgekühlten Gefässprovinzen immer wieder zuströmenden frischen, warmen Blutes eine Art Abwechslung von Abkühlung und Erwärmung stattfindet, also ein Vorgang, wie er auch ausserhalb des Körpers durch ähnliche — nur stärker wirkende Ursachen — auch unter normalen Verhältnissen hervorgerufen werden kann. Aus diesen Gründen lässt sich also bei unserer Krankheit ein derartiger Versuch mit dem dem Körper entzogenem Blut überhaupt nicht anstellen.

Ich konnte daher durch diese scheinbaren Misserfolge nicht abgeschreckt werden, dennoch an der Hypothese festzuhalten, dass es sich bei der Blutkörperdestruction um eine verminderte Resistenzfähigkeit der Körper handelt und versuchte dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu treten. Ich dachte dabei zunächst an die Auflösung der rothen Blutkörperchen durch den inducirten Strom, wie sie von Rollet [1]) und Neumann [2]) beobachtet worden ist. Die Vorstellung von der ich dabei ausging war die: Ein Inductionsstrom sollte auf gleiche Querschnitte einer kleinen Menge normalen und pathologischen Blutes zu gleicher Zeit und in gleicher Intensität einwirken: besitzt das letztere in der That eine verringerte Resistenz, so musste dieses früher als das erstere die Zeichen der Auflösung zeigen. Zu dem Behufe wurden folgende Experimente angestellt:

Auf zwei der Grösse des Objecttisches entsprechenden Objectträgern wurden auf den Querseiten derselben je zwei Stanniolstreifen in einer Entfernung von etwa 2 mm von einander geklebt. Die Streifen beider Objectträger waren hintereinander in den Kreis der secundären Spirale eingeschaltet. In dem Zwischenraum zwischen den Plättchen wurden nun annähernd gleiche Mengen Blutes aus dem Finger sorgfältig heraufgebracht und möglichst in gleicher Dicke auf beiden Seiten vertheilt und darauf, ohne Druck auszuüben, die Deckgläschen gelegt, sodann der Strom geschlossen. Die eine Blutprobe stammte von mir selbst, die andere vom Patienten.

---

[1]) Rollet, Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Graz 1870.

[2]) Neumann, E., Mikrosc. Beobachtungen über die Einwirkung elektrischer Ströme auf die Blutkörperchen. Reichert-du Bois' Archiv 1865.

Leider machte sich bei diesen Versuchen ein grosser Uebelstand bemerkbar, an dem leider auch diese Untersuchungen scheitern sollten, nämlich der, dass man nie die Dicke der beiderseitigen Blutschichten so genau reguliren kann, wie es zur Constatirung von Differenzen auf beiden Seiten nothwendig ist. Es werden dadurch die Versuchsresultate ausserordentlich gestört, da man immer eine (noch dazu unbekannte) Correction an dieselben legen muss. — Von vier in dieser Weise angestellten Versuchen ergab nur einer ein positives Resultat: ich theile ihn mit, um gleichzeitig die Methode zu zeigen, nach der bei demselben verfahren wurde.

Anfang des Versuches 11 Uhr.

Der Querschnitt des Blutes des Patienten übertrifft den des normalen um ca. $^1/_5$, die Dicke des Untersuchungsbluts ist beträchtlich grösser als die des normalen. Schliessung des Stromes, Rollenentfernung 100, 1 Daniell.

11,15 Min. Auf beiden Seiten keine Veränderung bemerkbar, die Rollendistanz wird bis auf 75 gebracht.

11,40 Min. Auf beiden Seiten noch keine bemerkenswerthe Aenderung, ebensowenig wie bei Rollendistanz 50, 25, 0.

12,35 Min. Noch immer auf beiden Seiten gleiche Verhältnisse, daher 2 Daniells mit 0 Rollendistanz und da auch diese Stromstärke wirkungslos bleibt, 4 Daniells und 0 Rollendistanz.

Als Ursache des Unverändertbleibens der rothen Blutkörper wird der grosse Widerstand der in der Entfernung der beiden Stanniolplatten liegt, erkannt und derselbe auf 2 mm reducirt [1]). Um jetzt keine zu intensive Stromstärke zu erhalten, wird nur 1 Daniell bei Rollenentfernung 50 benutzt.

Bald nach dieser Modificirung des Versuches erscheinen die Blutkörperchen des Patienten stark deformirt und zwar am negativen Pol des Oeffnungsstromes; zum Theil sind sie

---

[1]) In den ersten Versuchen war die Entfernung der Stanniolstreifen grösser als 2 mm erst in den letzten beiden wurde von vornherein die Differenz auf 2 mm gebracht.

zackig, zum Theil maulbeerförmig, einige sind zu grösseren unregelmässigen Haufen confluirt, während ein grosser Theil der Blutkörperchen sich zu entfärben beginnt und das Plasma insulär roth erscheint.

Nach 10 Min. Rollenentfernung von 50 auf 25 gebracht. Bald nach dieser Aenderung der Stromstärke gehen auch im normalen Blute die ersten Veränderungen vor sich: zwischen Schichten normaler Blutkörperchen sieht man einzelne Herde blasser, entfärbter, doch ist der bei weitem grösste Theil noch wohlerhalten und das Plasma überall noch wasserhell. Während die Auflösung auf der Seite des kranken Blutes rapide fortschreitet, entwickeln sich die Veränderungen des normalen Blutes nur ganz allmählich und es fehlen auch hier die lebhaften Gestaltsveränderungen und das Zusammenfliessen einzelner Blutkörperchen.

Nach 10 Min. Stromstärke von 25 auf 0. Während sich bald danach eine diffuse Rothfärbung das Plasmas vollzogen hat, und hie und da kaum noch wohlcontourirte Blutkörperchen angetroffen werden, ist auf der Seite des gesunden Blutes die grössere Hälfte der Blutkörperchen in ihren Contouren noch wohl erhalten, doch geht auch hier von jetzt die Auflösung schnell vor sich. —

Es scheint dieser Versuch a fortiori für die Hypothese zu sprechen, dass es sich in der That bei der paroxysmalen Hämoglobinurie um eine verminderte Resistenzkraft der rothen Blutkörperchen handele, doch wage ich es nicht, aus diesem einen Versuche (bei den anderen war wegen der ungleichen Bedingungen auf beiden Seiten das Resultat amphibol) irgend welche Schlüsse zu ziehen. Leider war es mir nicht möglich, diese Experimente so oft zu wiederholen, dass ich den Ergebnissen derselben den Stempel absoluter Richtigkeit aufdrücken konnte; sollte es mir später leichter werden, so werde ich mir die Gelegenheit, diese hochinteressante Frage experimentell weiter zu verfolgen, nicht entgehen lassen.

Ist es also auch nicht ganz sicher bewiesen, so erscheint es mir doch als das Wahrscheinlichste, dass die eigentliche Ursache der Empfindlichkeit der rothen Blutzellen Kälteein-

flüssen gegenüber in einer verminderten Resistenz, oder, was im Grunde genommen dasselbe bedeutet, in einer zu schwachen Bindung des Hämoglobins an das Stroma besteht, derart, dass sie durch Reize, also zunächst durch Einwirkung von Kälte und Inductionsstrom leicht auseinanderfallen. Ob denselben Einfluss nicht vielleicht auch gewisse chem. Agentien, in minder concentrirtem Grade wie normal, z. B. Chloroform, Cholate, Glycerin u. A. haben, ist bisher nicht beobachtet worden, erscheint mir aber nicht unwahrscheinlich. —

Obschon wir im Vorausgehenden unsere Ansichten über die Aetiologie unserer Krankheit zum Theil bereits auseinandergesetzt haben, erscheint es uns doch von Interesse, auch die von anderen Autoren aufgestellten Ansichten zu betrachten und ihren Werth für die Aetiologie näher zu beleuchten.

Zunächst glaubten einzelne ältere, namentlich englische Autoren, durch die eigenthümlichen Prodromalerscheinungen der Anfälle, die, wie wir oben sahen, eine gewisse entfernte Aehnlichkeit mit Intermittens an sich tragen, veranlasst, die paroxysmale Hämoglobinurie, die sie übrigens eigenthümlicher Weise als Hämaturie bezeichneten, obwohl ihnen die Abwesenheit der rothen Blutkörperchen im Anfallsurin bekannt war — als Folgezustand der Malaria hinstellen zu müssen. Allerdings hat Wickham Legg, der am Ausführlichsten über Hämoglobinurie spricht, in einem Drittel seiner Fälle in der That vorangegangene Intermittens constatiren können.

Es erscheint dieses aetiologische Moment für das Auftreten von paroxysmaler Hämoglobinurie auch durchaus nicht unwahrscheinlich. Seit wir durch die Mittheilungen von Immermann und Heubner wissen, dass es im Verlauf schwerer Infectionskrankheiten, Abdominaltyphus, Scharlach etc. zu einer so hochgradigen Blutalteration kommen kann, dass das Stroma sein Hämoglobin nicht mehr zu binden vermag, ist es keineswegs undenkbar, dass im Anschluss an Malaria, wo es in schweren Fällen ja ohnehin zu einer erheblichen Veränderung der Blutkörperchen zu kommen pflegt, auch eine verminderte Heftigkeit der Bindung des Hämoglobins an das

Stroma eintreten kann. Allerdings ist es auffällig, dass in Deutschland in den von Malaria heimgesuchten Gegenden und auch von Italien aus, wo Murri's Berichten nach die Hämoglobinurie keineswegs selten zu sein scheint, niemals diese Blutkörperchenveränderungen als Folgeerscheinung der Intermittens beobachtet worden sind. —

Eine zweite, von Murri, dem über paroxysmale Hämoglobinurie bestunterrichtetsten Forscher, protegirte Ursache soll die Syphilis bilden. In der That handelte es sich bei nicht wenigen der beschriebenen Fälle um alte oder floride Lues.

In den von Murri[1]) beschriebenen Fällen ging der zweite an Lungen-Phthise zu Grunde und die Section ergab ausser Tuberculose auch alte Syphilis. — In meinem ersten Fall handelte es sich, wie die Anamnese ergab, gleichfalls um überstandene Lues, die zwar durch Schmierkur geheilt sein sollte, trotzdem aber doch noch latent bestanden haben kann. Dafür spricht noch, dass die Anfälle von paroxosmaler Hämoglobinurie sich zeitlich unmittelbar an jene syphilitische Infection anschlossen. Am eclatantesten ist der jüngst von Ehrlich[2]) veröffentliche Fall. Es handelte sich um eine 27jährige Näherin mit paroxysmaler Hämoglobinurie, die die Zeichen florider Syphilis im ausgedehntesten Maasse an sich trug.[3])

Es kann gewiss für einzelne Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie die vorangegangene Lues als ätiologisches Moment in Anspruch genommen werden — wenn auch nicht für die Mehrzahl. Welche Rolle das syphilitische Virus dem Blut gegenüber einnimmt, ist ja noch immer eine vielumstrittene Frage, dass aber bei hochgradiger Lues gewisse Structurveränderungen in den Blutkörperchen vorkommen können, wird wenigstens von manchen Syphilidologen für

[1]) Murri, Dell' Emoglobinuria da freddo, Rivista clinica di Bologna 1879. Nr. 4, 5, 10, 11, 12.

[2]) Ehrlich, l. c. S. 225.

[3]) Auch in dem jüngst mitgetheilten Fall von Mesnet konnte anamnestisch eine voraufgegangene Lues constatirt werden. Vgl. Mesnet, De l'hémoglobinurie a frigore, Archives générales de médecine. Mai 1881. S. 516 sq.

unzweifelhaft gehalten. Könnte man ausserdem einen Schluss ex juvantibus machen, so wäre die Lues als ätiologisches Moment für paroxysmale Hämoglobinurie vollständig sicher gestellt. Murri [1]) nämlich hat bei zwei seiner Kranken, bei denen eine voraufgegangene Lues sicher constatirt war, durch eine Schmierkur vollständige Heilung erreicht, ebenso wie es Ehrlich gelang, durch eine antisyphilitische Kur neben den übrigen Erscheinungen auch die Paroxysmen zum Verschwinden zu bringen.

Mit diesen zwei Ursachen für unsre Krankheit — die jedenfalls die meiste Berücksichtigung verdienen — hat man sich indess nicht begnügt. Von manchen Seiten ist die paroxysmale Hämoglobinurie für eine paroxysmale vasomotorische Neurose erklärt worden. Auch hier ist es wieder Murri [2]), der für manche Fälle solche vasomotorische Störungen annehmen zu müssen geglaubt hat. Murri meint, dass durch die Contraction der Hautgefässe in Folge des Einflusses der Kälte unter collateraler Füllung der Nierenarterien, vielleicht unter gleichzeitiger Lähmung der vasomotorischen Nierennerven der Druck in den glomerulis stark gesteigert wird, wodurch in letzteren rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen und Hämoglobin nebst Eiweiss aus ihnen in den Harn übertritt. Ein kleiner Theil des Hämoglobins geht in die Nierenvenen über und giebt die bei der Krankheit häufige gelbe Färbung. Die Coincidenz mit Urticaria soll diese neuropatische Theorie bestätigen.

Um zunächst bei dem letzten Puncte stehen zu bleiben, so ist es in der That nicht allein Murri, sondern auch englische und deutsche Forscher, die auf das gleichzeitige Vorkommen von Urticaria bei paroxysmaler Hämoglobinurie aufmerksam gemacht haben.

In neuester Zeit theilten besonders Forrest und Finlayson [3]) einen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie mit,

[1]) Murri, Dell' Emoglobinuria da freddo Bologna 1880.

[2]) Rivista clinica. l. c.

[3]) Forrest and Finlayson. Note on the spectroscopic examination of the urine in two cases of paroxysmal hämatinuria. Virchow Hirsch' Jahresbericht für 1880.

wo zu gleicher Zeit mit dem sonst typischen Anfall Urticaria auftrat. Dieselbe Beobachtung konnte auch Mackenzie[1]) bei einem erst 4½jährigen Knaben machen, der gleichfalls mit den typischen Prodromalerscheinungen und der Schwarzfärbung des Urins Urticaria zeigte.

Auch von Lichtheim, Küssner u. A. ist Urticaria als Begleiterscheinung der paroxysmalen Hämoglobinurie gefunden worden. — Trotz dieser sehr häufigen Coincidenz von Urticaria mit Hämoglobinurie möchte ich diese Erscheinung doch nicht als Stütze für die neuropathische Theorie Murri's betrachten. Es ist allgemein bekannt, unter wie verschiedenen Bedingungen, unter welch sonderbaren diätetischen und hygienischen Einflüssen Quaddeln am Körper aufschiessen, ohne dass sich sonst irgend eine Störung in der Blutcirculation nachweisen lässt. Man spricht in solchen Fällen gewöhnlich von ungleicher Blutvertheilung in Folge eines Reizes der Vasomotoren, oder von Abnormitäten in den trophischen Nerven, Hypothesen, die um so ungerechtfertigter sind, als sich ausser der Urticaria selbst weder im Blut noch in den blutbereitenden Organen, noch in Bezug auf die vasomotorische Sphäre Anomalieen nachweisen lassen.

Gerade in diesen Fällen von paroxysmaler Hämoglo-globinurie aber, wo es sich, wie wir oben gezeigt haben, um ziemlich erhebliche Blutalterationen handelt, erscheint dies Aufschiessen von Quaddeln am ungezwungensten als eine wenn uns auch in ihren letzten Ursachen unbekannte Folge jener Störungen.

Was nun die neuropathische Theorie Murri's im Uebrigen betrifft, so ist es vor allen Dingen vollständig unerwiesen, dass durch erhöhten Druck in den glomerulis rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen und Hämoglobin nebst Eiweiss aus ihnen in den Harn übertritt. Dem gegenüber steht schon die Thatsache, dass in Fällen von hochgradiger Schrumpfniere, wo der Druck in den glomerulis gleichfalls stark

---

[1]) Mackenzie, A case of paroxysm. hämoglobinuria with remarks on his nature. Virchow-Hirsch' Jahresbericht f. 1880.

erhöht ist, Ausscheidungen wenigstens von Hämoglobin noch nicht beobachtet worden sind.

Wie es scheint, hat auch Murri selbst sich von der Unhaltbarkeit dieser Hypothese überzeugt und in seiner neuesten Monographie über die paroxysmale Hämoglobinurie [1]) anderen Ansichten über die plötzliche Blutdestruction Raum gegeben.

Danach liegen die Grundbedingungen der Krankheit

1) in einem krankhaften Zustande der blutbildenden Organe, welcher geringere Widerstandskraft einer Anzahl rother Blutkörperchen gegen Kälte, vielleicht auch gegen CO_2 bedingen soll;

2) in einer gesteigerten Erregbarkeit der vasomotorischen Reflexcentren.

Diese Eigenschaften kommen schwächlichen Organismen zu, gelangen aber nur zur Geltung, wenn ein Kältereiz die Peripherie trifft. Auf Grund der abnormen Reaction der Gefässcentren auf therm. Reize erweitert sich das Gefässsystem und verlangsamt den Blutumlauf. Diese Verlangsamung führt zur Abkühlung des Blutes in den vom Herzen entfernten Körpertheilen, zur Ueberladung derselben mit CO_2 und in Folge davon zur Auflösung der weniger resistenten rothen Blutkörperchen innerhalb der Gefässe. Das im Plasma aufgelöste Hämoglobin passirt zum grössten Theil die Niere, eine kleine Menge vertheilt sich in der Gewebelymphe und in seltenen Fällen geht etwas in den Darm über. Daher die Hämoglobinurie, der hämatogene Icterus, die sehr seltene Enterorrhagie. Die Form der Paroxysmen soll dabei einzig vom Nervensystem abhängen, ebenso, aber indirect, die Verminderung der Quantität des Eiweissgehalts und des spec. Gewichtes des Urins nach sich ziehen.

Auch diese neueste Hypothese Murri's lässt mancherlei Einwände zu. Was zunächst die krankhafte Beschaffenheit der blutbildenden Organe betrifft, so ist dieselbe in den allerdings spärlichen Sectionen, die bei Hämoglobinurikern

---

[1]) Murri della' Emoglobin. da freddo Bologna 1880.

gemacht worden sind, nie gefunden worden. Da nun auch äusserlich Abnormitäten weder in Bezug auf Grösse, noch auf Form und Consistenz der blutbereitenden Organe (Leber, Milz) wahrgenommen worden sind, so ist meiner Ansicht nach kein Grund vorhanden, Störungen in denselben anzunehmen. Das Einzige, was darauf hinweisen könnte, wäre eine gewisse Druckempfindlichkeit in der Lebergegend. Doch ist dieses Symptom keineswegs constant und lässt sich mit grösserer Wahrscheinlichkeit aus einer Reizung der sensiblen Lebernervenendigungen durch die Zufallsproducte der Blutkörperchen herleiten.

Was aber die Zerstörung der Blutkörperchen durch Anhäufung von CO_2 betrifft, so müsste die Kohlensäureüberladung, wenn sie so destruirende Einflüsse auf die Blutkörperchen ausübt, doch jedenfalls noch andere Symptome zeigen: Cyanose, Dyspnoe oder wenigstens vermehrte Respirationsfrequenz, Erscheinungen, die in keinem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie beobachtet worden sind.

Dazu kommt noch, dass wir den Beweis geführt zu haben glauben, dass die Blutkörperchenzerstörung nicht überall, sondern nur an den der Erkältung ausgesetzten Stellen vor sich geht und dass von da erst gleichsam die Verschleppung des zerstörten Materials nach allen Richtungen hin stattfindet.

Alles dies ist nicht geeignet, die neueste Murrische Hypothese zu stützen, ja man findet wenn man die objectiven Thatsachen, die die experimentellen Untersuchungen zu Tage gefördert haben, vergleicht, keinen Anhaltspunkt, der für Störungen im Sinne Murri's sprechen könnte, so dass wir von zukünftigen Forschungen eine bessere, den Thatsachen mehr entsprechende Theorie erwarten müssen.

Ausser diesen ätiologischen Momenten ist der Herd der Krankheit noch in jüngster Zeit wieder in die Niere verlegt worden und zwar in der bekannten Arbeit von Rosenbach [1]).

Es ist diese Ansicht keineswegs neu. Schon einer der

---

[1]) Rosenbach l. c. Nr. X u. XI.

frühesten englischen Beobachter unsrer Krankheit, Greenhow [1]) suchte die Ursache der Erkrankung in einer durch Erkältung entstandenen Reizung der Niere: Dadurch käme es zu einem abnorm reichlichen Zugrundegehen von rothen Blutkörperchen innerhalb der Nierengefässe, der hierbei freiwerdende Farbstoff soll die Färbung des Urins bedingen.

Dieser Auffassung von einer Primäraffection der Nieren tritt auch im Wesentlichen Rosenbach bei und zwar mit verschiedenen Gründen:

Zunächst hat Rosenbach bei seinen Beobachtungen keine Auflösungsformen rother Blutkörperchen im Blut gefunden. Sodann fehlen nach Rosenbach alle Zeichen einer Blutzersetzung oder einer abnormen Färbung des Serums im Anfallsblut. 3) war in Rosenbach's Fall vor der eigentlichen Hämoglobinurie ein Stadium der Albuminurie: wäre die Ursache für diese letztere eine Bluterkrankung, so hätte mit dieser Albuminurie das freigewordene Hämoglobin gleichzeitig ausgeschieden werden müssen. 4) Gegen die Auffassung der Hämoglobinurie spricht auch der Umstand, dass das Fieber, die Kopfschmerzen und andere Symptome erst auftreten, wenn die Blutfarbstoffausscheidung schon eine Zeit lang in gewisser Intensität im Gange ist, dass also erst die Nierenreizung oder die abnorme Function der Niere die allgemeinen Symptome bedingt oder ihnen wenigstens voraufgeht, während, wenn eine diffuse Bluterkrankung die Ursache wäre die allgemeinen Symptome zuerst oder doch wenigstens frühzeitig mit der Blutfarbstoffausscheidung zur Beobachtung kommen müssten. —

Rosenbach hat am Schlusse seiner Arbeit in einer Fussnote schon einen Hauptgrund gegen seine Auffassung angeführt, nämlich die von Küssner [2]) gemachte Beobachtung von der rubinrothen Färbung des Serums des Anfallsblutes. Es kommen zu dieser Beobachtung nunmehr noch die von Ehrlich experi-

---

[1]) Greenhow, On intermittent or paroxysmal hämaturia. Edinb. med. Journ. 1868.

[2]) Deutsche med. Wochenschrift 1879. Nr. 10.

mentell erzeugte Rothfärbung des Serums und die von mir in einem meiner Fälle unter denselben Bedingungen gemachte — wenn auch nicht ganz beweisende — Beobachtung.

Es sind gerade die letzteren Ergebnisse um so wichtiger, als sie gleichzeitig dem Einwand Rosenbach's begegnen, als habe es sich hier um die Möglichkeit gehandelt, dass gelöstes Hämoglobin aus der Niere resorbirt wird und von da wieder in die Blutbahn gelangt wäre.

Was nun die einzelnen von Rosenbach gegen eine primäre Erkrankung des Blutes resp. für eine Primäraffection der Nieren angeführten Gründe betrifft, so glaube ich ad I, dass durch Ehrlich's und meine, im Grossen und Ganzen übereinstimmenden Untersuchungen auf's Bestimmteste bewiesen ist, dass eine nachweisbare Destruction rother Blutzellen während der Anfälle stattfindet. Wenn dieselbe von vielen Autoren nicht constatirt werden konnte, so ist der Grund dafür vielleicht der, dass durch das nach den abgekühlten Gefässprovinzen hinströmende, noch nicht alterirte Blut eine Fortschwemmung der dissolvirten Blutkörperchen nach verschiedenen Richtungen hin stattfindet, die die Beobachtung der Auflösungsformen oft unmöglich machen, mindestens sehr erschweren kann. Dass aber die Beobachtung von Auflösungsformen auch unter diesen ungünstigen Umständen nicht unmöglich ist, lehrt unser erster Fall, wo bei einem natürlichen Paroxysmus (cf. S. 10) und ohne arteficielles Eingreifen deutliche Veränderungen an den Blutkörperchen wahrgenommen werden konnten. Sichergestellt konnten sie natürlich erst werden, als durch die Ligatur die Vermischung zerstörten Blutes mit wohlerhaltenem vermieden werden konnte.

Was den 3. — über den 2. ist bereits oben gehandelt — von Rosenbach für eine primäre Nierenaffection angeführten Grund anlangt, so wird es schwer halten, der praeparoxysmalen Albuminurie gegenüber, die er in seinem Falle hatte, eine richtige Erklärung zu finden: trotzdem beweist sie für die primäre Nierenaffection aus den später anzugebenden Gründen wenig.

Sollte übrigens, was aus den Mittheilungen Rosenbachs nicht hervorgeht, durch die Unterlassung der mikrosk. Untersuchung dieser ersten Urinportion die Anwesenheit von Zufallsprodukten in derselben nicht ausgeschlossen sein, so dünkt es mir am wahrscheinlichsten, dass es sich auch hier, wie so oft in meinen Beobachtungen um das Anfangsstadium einer Hämoglobinurie gehandelt hat, bei der die Hämoglobinausscheidung noch nicht so stark war, um dem Urin eine rothe Färbung zu verleihen. Durch diese gewissermassen latente Hämoglobinurie würde dann jene präparoxysmale Albuminurie leicht erklärt werden können.

Endlich spricht nach Rosenbach für eine Nierenaffection das den Allgemeinerscheinungen voraufgehende Symptom der Nierenreizung. Dieser Ansicht gegenüber steht die Thatsache, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, nach Lichtheim sogar regelmässig, die Allgemeinerscheinungen das Erste sind und später erst die abnorme Färbung des Urins auftritt. Aber auch bei den experimentell hervorgerufenen Paroxysmen waren die ersten Symptome die Allgemeinerscheinungen, denen nach kürzerer oder längerer Zeit erst die Urinanomalien folgten. Dass übrigens — wenn auch nicht im Sinne Rosenbach's — jene Allgemeinerscheinungen, doch das Secundäre, der Blutkörperchenzerstörung und der Ansammlung der zerstörten Massen in den Harnkanälchen folgende sind, haben wir oben ausführlich auseinander gesetzt.

Der gewichtigste Einwand gegen die Ansicht Rosenbach's ist aber schon von Lichtheim[1]) erhoben, von Cohnheim[2]) ergänzt und erweitert worden. Lichtheim zeigte schon, dass der Urin in der Intervallzeit sich vollständig wie der eines normalen Menschen verhalte und keine Spur von Eiweiss und morphotischen Elementen erkennen lasse. Auch mir gelang es ausser einen Tag nach dem Anfall bei den von mir beobachteten Kranken nie

---

[1]) Lichtheim l. c.

[2]) Cohnheim, Allgemeine Pathologie und Therapie II. S. 295 u. f.

abnorme Bestandtheile im Harn nachzuweisen. Aus denselben Gründen verwirft auch Cohnheim die Ansicht, dass man es bei der paroxysmalen Hämoglobinurie mit einer Nierenaffektion zu thun habe, wie er sich ausdrückt, mit zwingenden Gründen.

Ich glaube aus allen den angeführten Gründen, dass es sich bei der paroxysmalen Hämoglobinurie um eine Affektion der Nieren nicht handelt, sondern dass das Wesen der Krankheit auf einer, wahrscheinlich durch eine verminderte Resistenzfähigkeit verschiedenen Reizen gegenüber bedingten Blutkörperchenzerstörung beruht, eine Ansicht, die nunmehr um so weniger gewagt erscheinen dürfte, als ihr durch experimentelle Untersuchungen eine gewisse substanzielle Basis geschaffen ist.

Es bleibt uns aber das Schwierigste noch übrig, nämlich die Ursache jener verminderten Resistenzfähigkeit. Haben wir auch in manchen Fällen mit grosser Wahrscheinlichkeit als ätiologisches Moment für unsre Krankheit eine voraufgegangene Intermittens, in anderen eine primäre Lues constatiren müssen, so können wir doch nicht leugnen, dass uns in vielen, vielleicht in der Mehrzahl der Fälle, brauchbare ätiologische Beziehungen zu der Krankheit bisher völlig mangeln. Wir müssen die Auffindung derselben weiteren experimentellen Forschungen, die hoffentlich Licht auch auf diese Probleme werfen werden, überlassen.

Es erübrigt noch, mit 2 Worten auf die Therapie der paroxysmalen Hämoglobinurie zurück zu kommen. Sie war bisher im Grossen und Ganzen eine rein symptomatische. Besonders die Engländer empfahlen (vielleicht unter dem Einfluss der Annahme einer oft rein hypothetischen Intermittens) Chinin in grossen Dosen, in einigen Fällen angeblich mit Erfolg. Von Anderen wurden die verschiedenen Ferrumpräparate, endlich sind auch die Adstringentia und Hämostatica, Tannin, Secale cornut. u. A. versucht worden.

In jüngster Zeit hat Murri, gestützt auf wohl constatirte ätiologische Beziehungen der Hämoglobinurie zu voraufge-

gangener Lues, an zwei seiner Patienten mit auffallend glücklichem Erfolge eine Schmierkur versucht. Es schliesst sich diesen Fällen der Ehrlich's an, der wie bereits erwähnt, auch bei seiner Luetica durch eine vorgenommene antisyphilitische Kur ein dauerndes Sistiren der Anfälle gesehen hat.

Gern hätte auch ich bei dem ersten meiner Pat., der wie erwähnt kurz vor dem Auftreten der Anfälle mit Lues inficirt worden war, den therapeutischen Versuch mit einer Schmierkur angestellt, bei der Kürze der Zeit aber, während der er mir zur Disposition stand, war es mir unmöglich. — Bei den beiden anderen Pat., von denen ich auch nur den dritten längere Zeit beobachten konnte, hatte ich keine Causalindication zu dieser immerhin eingreifenden Therapie, so dass ich mich gleichfalls nur auf symptomatische Behandlung beschränken musste.

Fasse ich die Resultate dieser Arbeit noch einmal kurz zusammen, so möchte ich dieselben in folgenden Sätzen formuliren:

I. Die paroxysmale Hämoglobinurie ist eine Krankheit sui generis und von allen anderen Arten von Hämoglobinurie streng zu trennen.

II. Für die einzelnen Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie giebt es nur **ein** ätiologisches Moment, welches nie vermisst wird — eine Abkühlung einzelner Hautprovinzen (besonders der der Kälte am leichtesten ausgesetzten Körperstellen, Hände, Füsse, Nase, Ohren).

III. Die einzelnen Paroxysmen sind der Intensität der Allgemeinerscheinungen und der Urinfärbung nach proportional der Intensität und der Dauer der Abkühlung.

IV. Der natürliche und der experimentell erzeugte Paroxysmus sind hinsichtlich ihrer Symptome durchaus identisch.

V. Das Primäre bei der paroxysmalen Hämoglobinurie ist eine Zerstörung der rothen Blutkörper und der Uebergang des Hämoglobins in's Plasma, die Allgemeinerscheinungen sind erst das Secundäre.

VI. Die Ursache dieser leichten Zerstörbarkeit beruht wahrscheinlich auf einer verminderten Resistenzfähigkeit von Aussen wirkenden Reizen gegenüber (Kälte, vielleicht auch Inductionsstrom u. A.).

VII. Der Blutköperchenzerfall findet nur lokal, an den der Kälte ausgesetzten Stellen statt, von da erst gelangen die Zerfallsproducte in das übrige Blut.

VIII. Worauf diese Verminderung der Resistenzkraft der rothen Blutkörperchen beruht, ist für die Mehrzahl der Fälle dunkel, für einzelne ist Lues, für andere Intermittens mit Wahrscheinlichkeit in Anspruch zu nehmen.

IX. Die Therapie hat — ausser der Prophylaxis — möglichst die indicatio causalis (Lues, Intermittens) zu berücksichtigen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Weber für die freundliche Ueberlassung des Krankenmaterials, in's Besondere aber Herrn Prof. Bernstein für seine unermüdliche Unterstützung bei der Anstellung der experimentellen Beobachtungen meinen innigsten Dank auszusprechen.

Druckfehler-Berichtigung.

Lies auf S. 12 Z. 18 v. o. Nasenspitze statt Nasenspitzen.
„ „ 17 „ 3 „ an eine statt an einer.
„ „ 20 „ 2 „ Methämoglobin statt Methämoplobin.

Vita.

Verfasser, Sohn des Gutsbesitzers Hermann Boas in Eduardsfelde bei Posen ist am 28. März 1858 in Exin (Prov. Posen) geboren.

Seine erste Schulbildung genoss er auf dem damaligen Progymnasium zu Nakel, das er aber schon nach einem Jahre verliess, um seine gymnasiale Bildung in Züllichau fortzusetzen: er absolvirte das dortige Gymnasium und ging Michaeli 1877 mit dem Zeugniss der Reife nach Berlin, um sich dem Studium der Medicin zu widmen.

Nachdem er daselbst 6 Semester zugebracht und am Ende des vierten Semesters das Tentamen physicum bestanden hatte, bezog er Michaeli 1880 die Universität Halle-Wittenberg, um hier seine Studien fortzusetzen. Am 26. Juli d. J. bestand er das Tentamen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten.

In Berlin: Bardeleben, du Bois-Reymond, Ewald, Fränkel, Frerichs, Fritsch, Guttmann, Helmholtz, Henoch, Hofmann, Jacobsohn, Jürgens, Küster, v. Langenbeck, Lewin, Leyden, Liebreich, Reichert, Riess, Virchow.

In Halle: Ackermann, Bunge, Eberth, Fritsch Genzmer, Gräfe, Hitzig, Olshausen, Pott, Volkmann, Weber.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser hiermit seinen aufrichtigsten Dank aus.

Thesen.

I.

Bei paroxysmaler Hämoglobinurie nach vorausgegangener Lues ist, selbst wenn dieselbe auch zur Zeit latent ist, eine antisyphilitische Kur indicirt.

II.

Eine strikte Trennung der chon. parenchymat. von der chron. interstitiellen Nephritis ist weder klinisch noch anatomisch durchführbar.